

На правах рукописи

КРУМИНЬ ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО
СТАТУСА В РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЯХ У
БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, доктор биологических наук Лукьянов Сергей Анатольевич).

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Хайленко Виктор Алексеевич
Козлов Николай Александрович

Официальные оппоненты:

Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «...».....2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в онкологической заболеваемости среди женского населения. В структуре мировой заболеваемости РМЖ составляет 25,8 % от всех злокачественных опухолей и стабильно занимает первое место в мировой смертности 14,8% от онкопатологии у женщин (Каприн А.Д. и др., 2018).

Для РМЖ, как и для большинства злокачественных новообразований, характерна генетическая неоднородность опухоли, лежащая в основе различной способности отдельных групп опухолевых клеток (опухолевых субклонов) к инвазии, метастазированию и формированию лекарственной устойчивости. Изучение различных форм проявления внутриопухолевой гетерогенности и особенностей её взаимосвязи с клиническим течением злокачественных новообразований и ответом на проводимое лечение является важнейшей задачей современной онкологии.

Внутриопухолевая гетерогенность РМЖ проявляется, в том числе в неоднородной экспрессии суррогатных маркеров (ER, PR, Her2/neu, Ki-67) клетками рака.

В настоящее время, определение суррогатного (иммуногистохимического) подтипа РМЖ является «золотым стандартом» при выборе тактики лечения и ведения пациентов.

Суррогатное типирование РМЖ на протяжении длительного периода, проводилось однократно на материале трепанобиопсии, однако, в последние годы все чаще в клинической практике стало встречаться повторное типирование первичной опухоли на операционном материале. Несмотря на изначально доминировавшую концепцию о неизменных молекулярно-биологических параметров РМЖ на протяжении всего периода течения заболевания, результаты многочисленных исследований говорят об обратном.

Показано, что в отсутствие неоадьювантной терапии (НАТ) частота расхождения уровней экспрессии ER, PR и Her2/neu в РМЖ при парном сравнении трепанобиопсии и операционного материала составляет 1,8%, 15,0% и 1,2% соответственно (Zellmer 2014). Кроме того, при изучении дискордантности молекулярно-биологических характеристик между первичной опухолью и метастатическим очагом, в ходе ретро- и проспективных исследований на протяжении последних двух десятилетий было отмечено, что диапазон частоты расхождения ER-, PR- и HER2-статуса первичной опухоли и метастатическом очаге РМЖ составляет 3,2-54,0%, 14,3-43,0% и 0-33% соответственно (Lower 2005, Cheang 2009, Li 2014).

Следует отметить, что представленные данные, стали причиной изменения схемы системной терапии, а также подтверждают необходимость гистологической верификации и

повторного иммунофенотипирования вновь возникших патологически-измененных очагов в органах и системах у больных РМЖ.

Цель исследования

Оптимизировать тактику лечения больных первичным и метастатическим РМЖ с помощью выявления клинически значимых изменений экспрессии иммуногистохимических маркеров (ER, PR, Her2/neu, Ki67).

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ уровней иммуногистохимической экспрессии рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) и индекса Ki-67 в первичной опухоли в парах «кор-биопсия - операционный материал» без неоадьювантной терапии (НАТ) и после НАТ.
2. Изучить уровень иммуногистохимической экспрессии ER, PR, HER2 и индекс Ki-67 в парах «первичная опухоль – регионарный метастаз» на операционном материале.
3. Сравнить уровень иммуногистохимической экспрессии ER, PR, HER2 и индекс Ki-67 в парах «первичная опухоль – местный рецидив» на операционном материале.
4. Проанализировать уровень иммуногистохимической экспрессии ER, PR, HER2 и индекс Ki-67 в парах «первичная опухоль – отдаленный метастаз» на операционном материале.
5. Определить прогностическую ценность суррогатного типирования РМЖ в кор-биоптате и операционном материале.
6. Оценить взаимосвязь прогноза заболевания с суррогатным подтипом опухоли.

Методы и методология исследования

В настоящее ретроспективное исследование было включено 170 больных, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2010 по 2020 гг.

Оценка стадии заболевания проводилась по TNM-классификации 8-го пересмотра (AJCC/UICC).

Гистологическое исследование биопсийного и операционного материала выполнялось по стандартной методике. Вырезка и микроскопическое описание операционного материала проводились в соответствии с рекомендациями Колледжа американских патологоанатомов/САР (2009 г.). Фиксация и проводка кусочков ткани выполнялась с использованием автоматических систем обработки тканей (Shandon Citadel, Leica). Депарафинизированные срезы ткани окрашивались гематоксилином и эозином и заключались под покровное стекло с использованием каверстейнера Dako.

Во всех случаях гистологический диагноз был выставлен в соответствие с номенклатурой Гистологической Классификации ВОЗ (2012-2019 гг.). Оценка лечебного

патоморфоза была проведена по шкале Residual Cancer Burden (RCB). С парафиновых блоков с тканевыми образцами, изготовленных по стандартной методике на микротоме, изготавливались срезы толщиной 2-4 мкм (в соответствии с рекомендациями производителя антител), которые затем фиксировали на полилизинных (высокоадгезивных) стеклах. После проведения демаскировки антигенов и промывки стекол, выполнялось их окрашивание в автостейнере Dako Link48 с антителами к рецепторам эстрогенов (клон 1D5, Dako), рецепторам прогестерона (клон PgR636, Dako), Her2/neu (клон c-erbB-2, Dako) и Ki-67 (клон MIB-1, Dako).

В случае выявления иммуногистохимической экспрессии Her2/neu в опухоли, соответствовавшей 2+, биопсийный (операционный) материал направлялся на дополнительное исследование с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Интерпретация результатов исследования выполнялась двумя патологоанатомами в соответствии с Рекомендациями ASCO/CAP. При сравнительном анализе экспрессии стероидных рецепторов нами учитывался только процент окрашенных клеток инвазивного рака без учета интенсивности окрашивания. Распределение опухолей по суррогатным подтипам проводилось в соответствие с рекомендациями согласительной Конференции Saint-Gallen (2015-2019).

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) и программного пакета IBM SPSS Statistics v23. Для сравнения количественных данных независимых выборок проводился Mann-Whitney Test. Различия считались статистически значимыми при критерии альфа <0.05 . Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Kaplan-Meier. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Научная новизна

На основании проведенного исследования показана необходимость повторного определения суррогатного подтипа опухоли в регионарных и отдаленных метастазах, рецидивных очагах для индивидуализации лекарственной терапии и улучшения результатов лечения больных РМЖ.

Теоретическая и практическая значимость

Получены новые данные о динамической изменчивости молекулярно-биологических параметров метастатических и рецидивных опухолевых очагов, использование которых в практической онкологии позволит улучшить качество лечения и выживаемость больных РМЖ за счет индивидуализации и активной коррекции лекарственной терапии.

Личный вклад

Научные результаты, обобщённые в диссертационной работе Круминь Ю.С., получены ей самостоятельно на базе кафедры онкологии факультета дополнительного образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Автор изучил клинико-морфологические особенности больных РМЖ, провёл анализ данных молекулярно-биологических характеристик опухолевых очагов, активно работал с научной литературой, как российских авторов, так и зарубежных. Статистическая обработка ретроспективного материала, а также его анализ, были проведены лично автором с использованием статистических программ, сформированы выводы и оформлена диссертационная работа.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («Медицинские науки») и области исследований п.2 «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)».

Положения, выносимые на защиту

1) Сравнительное суррогатное типирование первичной опухоли в парах «кор-биопсия - операционный материал» в группе больных без НАТ выявило клинически значимое изменение суррогатного подтипа РМЖ у 20 (11,9%) пациентов, в группе с НАТ – у 3 (5,8%) больных. Наибольшая частота изменчивости экспрессии маркеров зафиксирована в люминальных подтипах рака по сравнению с Her2-амплифицированным раком и ТНРМЖ (0% и 1,2% соответственно).

2) Сравнительное суррогатное типирование в парах «первичная опухоль – регионарный метастаз» независимо от проведения НАТ выявило клинически значимое изменение суррогатного подтипа опухоли в 6 (3,7%) случаях. Среди пациентов с НАТ в 5 (9,8%) случаях произошла клинически значимая конверсия суррогатного подтипа РМЖ в регионарном метастазе.

3) Сравнительный анализ экспрессии маркеров в парах «первичная опухоль – местный рецидив» показал, что у 8 (24,2%) больных возникла конверсия суррогатного подтипа опухоли в связи со снижением экспрессии ER, PR или ростом пролиферативной активности, при стабильном Her2-статусе опухоли.

4) Сравнительный анализ экспрессии маркеров в парах «первичная опухоль – отдаленный метастаз» показал, что у 13 (27,7%) больных возникла конверсия суррогатного

подтипа опухоли в связи со снижением или исчезновением экспрессии ER, PR или ростом пролиферативной активности, при стабильном Her2-статусе опухоли.

5) Частота конверсии суррогатного подтипа опухоли для групп люминального РМЖ носила время-зависимый характер: при медиане наблюдения более 40 мес отмечена конверсия ЛюмА в ЛюмВ/Her2- РМЖ, как в группе местного рецидива, так и у больных с отдаленными метастазами, за счет утраты опухолью экспрессии стероидных рецепторов и/или повышение пролиферативной активности.

6) Анализ прогностической ценности суррогатного типирования РМЖ на различном гистологическом материале выявил превосходство операционного материала над кор-биопсией для ЛюмА подтипа, ЛюмВ-Her2-негативного подтипа, ЛюмВ-Her2-позитивного подтипа. Наиболее высокие показатели ОВ были ассоциированы с ЛюмА (218 мес, $p=0,035$), ЛюмВ-Her2-негативного подтипа (105 мес, $p=0,73$), ЛюмВ-Her2-позитивного подтипа (72 мес, $p=0,83$). У больных Her2-позитивным раком и ТНРМЖ выявлена тенденция к снижению показателей выживаемости по сравнению с люминальными группами РМЖ (55 мес, $p=0,95$).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены и используются в процессе лекционного и практического обучения ординаторов, аспирантов, курсантов кафедры онкологии факультета дополнительного образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Диссертация апробирована 2 апреля 2021 года на совместной научной конференции кафедры онкологии факультета дополнительного профильного образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, с клиническими подразделениями ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: онкологическое отделение хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы), отделение пластической хирургии, онкологическое отделение лекарственных методов лечения №1, онкологическое отделение лекарственных методов лечения №5, дневной стационар (химиотерапевтического и хирургического лечения), патологоанатомическое отделение отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей.

Результаты диссертационной работы доложены на VI Ежегодном Всероссийском конгрессе Российского общества онкомамологов (РООМ) «Современная диагностика и лечения рака молочной железы» XXIV Мероприятие РООМ (Сочи, 5-7 сентября 2019 г.), V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2019» (Санкт-Петербург, 20-23 июня 2019 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 3 – в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура и диссертации

Диссертационная работа имеет традиционное построение и состоит из введения, обзора литературы, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем работы составляет 122 страницы машинописного текста, содержит 39 таблиц и 34 рисунка. Список литературы содержит 131 источник, из которых 19 отечественные и 112 зарубежные.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положено ретроспективное исследование клинико-морфологических характеристик 170 больной РМЖ ($T_{1-4}N_{1-3}M_0$), находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России в период с 2010 по 2020 гг.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

- 1) Наличие архивной медицинской документации со сроками, видами и результатами обследования, объемом хирургических вмешательств, проводимой лекарственной и лучевой терапии, гистологическими заключениями.
- 2) Наличие результатов иммунофенотипирования опухоли при кор-биопсии, в операционном материале (для первичной опухоли, регионарного метастаза, отдаленного метастаза и/или местного рецидива).
- 3) Наличие архивных парафиновых блоков операционного (биопсийного) материала первичной и метастатической опухоли.
- 4) Продолжительность наблюдения не менее 18 мес.
- 5) Отсутствие послеоперационной летальности (период - 30 суток).
- 6) Отсутствие конкурирующих злокачественных новообразований.

Критерии исключения:

- 1) Генетически обусловленный (наследственный) РМЖ.
- 2) Первичный (синхронный или метасинхронный) билатеральный РМЖ.
- 3) Мультицентричный рост опухоли.
- 4) Мужской пол.
- 5) Смерть пациента, наступившая от иного заболевания.

Средний возраст больных составлял 55 лет (min=33 года, max = 87 лет). Медиана времени наблюдения составила 54 месяца (min=19 месяцев, max = 236 месяцев).

На момент постановки диагноза у 3 (3,0 %) больных заболевание носило локализованный характер, у 167 (97,0 %) больных были регионарные метастазы.

Всем 170 больным была выполнена кор-биопсия первичного очага в молочной железе, с последующим иммуногистохимическим типированием. У 113 (76,5%) пациенток выполнена радикальная мастэктомия по Маддену, у 57 (33,5%) – радикальная резекция молочной железы.

При исследовании операционного материала повторно определялись: гистологический тип, степень злокачественности и иммунофенотипирование первичного очага и синхронных регионарных метастазов, при наличии резидуальной опухоли после неоадьювантного лечения, повторно оценивались: гистологический тип опухоли, степень лечебного патоморфоза, суррогатные характеристики опухолевого очага.

Из 170 человек исследуемой группы в 51 случае было проведено неоадьювантное лекарственное лечение в стандартных режимах. У 25 (49,0%) больных была проведена НАХТ комбинацией антрациклинов и таксанов, у 4 (8,0%) пациенток – антрациклины, в 10 (20,0 %) случаях неоадьювантная лекарственная терапия была проведена комбинацией антрациклинов, таксанов и анти-HER2 терапия, у 12 (23,0 %) больных – гормонотерапия (ГТ). В остальных 119 случаях проведена адьювантная лекарственная терапия в стандартных режимах, а именно: у 12 (10,1%) больных проведена полихимиотерапия комбинацией антрациклинов и таксанов, у 33 (27,7%) больных - антрациклины и таксаны с последующей ГТ, у 25 (21%) пациенток – антрациклины в комбинации с ГТ, в 2 (1,7%) случаях адьювантная лекарственная терапия проведена комбинацией антрациклинов, таксанов и анти-HER2 терапии и 12 (10,1%) случаях – после проведения полихимиотерапии: антрациклинов, таксанов и анти-HER2 терапии была назначена ГТ, у 35 (29,4%) больных – ГТ. Всем больным адьювантная химиотерапия проведена в полном объеме.

В связи с полным терапевтическим ответом опухоли на неоадьювантную терапию (НАТ) в 2 случаях, повторное иммунофенотипирование первичного очага на операционном материале было выполнено у 168 больных. Для оценки влияния проведенного неоадьювантного лечения на изменчивость экспрессии рецепторов в опухоли 168 случаев операционного материала были разделены на группы сравнения: группа 1 (только операция) - 119 пациенток, перенесших операцию без НАТ, группа 2 (операция+НАТ) - 49 пациенток, перенесших операцию после НАТ.

За период наблюдения у 33 (19,4 %) женщин были выявлены местные рецидивы и у 49 (28,8%) пациенток - отдаленные метастазы, из них 27 (55,1%) больных метастазы локализовались в головном мозге, 11 (22,4%) - в печени, у 7 (14,3%) - в костях, у 3 (6,1%) – в легких и у 1 (2,1%) – в яичниках.

Во всех метастатических и рецидивных очагах повторно определён суррогатный подтип опухоли, однако, в сомнительных случаях отдаленного метастатического очага выполнялось дополнительное иммуногистохимическое исследование для определения органной принадлежности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ молекулярно-биологических характеристик первичной опухоли в биопсийном и операционном материале у больных без НАТ

Проведенный анализ экспрессии рецепторов стероидных гормонов в группе 1 (119 больных без НАТ) показал, что уровень экспрессии ER увеличивался в операционном материале в среднем на 13,1% (min=5,0%, max=25,0%), а снижался - в среднем на 14,7% (min=5,0%, max=40,0%); уровень экспрессии PR в опухоли увеличивался в операционном материале в среднем на 17,5% (min=5,0%, max=30,0%), а уменьшился в среднем на 15,7% (min=5,0%, max=60,0%) по сравнению с кор-биопсией.

При сравнении экспрессии Her2/neu в кор-биопсии и операционном материале первичной опухоли у 119 больных без НАТ было обнаружено, что в препаратах кор-биопсии у 10 (8,4%) пациенток выявлена гиперэкспрессия Her2/neu (+3). При повторном исследовании экспрессии Her2/neu в операционном материале у 6 больных была выявлена гиперэкспрессия Her2/neu, чьи опухоли при исследовании кор-биопсии были Her2-негативными.

При анализе пролиферативной активности первичной опухоли у 119 больных в кор-биопсии и операционном материале, наибольшую группу составили больные (50 пациентов – 42,0%), у которых индекс Ki-67 находился в диапазоне 10-20%. В 49 (41,2%) случаях обнаружено увеличение индекса Ki-67 в опухоли на операционном материале в среднем на 7,7%. У 38 (31,9%) больных было отмечено снижение пролиферативной активности опухоли в операционном материале по сравнению с кор-биопсией в среднем на 6,3%.

Таким образом, в ходе анализа молекулярно-биологических характеристик первичного опухолевого очага в кор-биопсии и операционном материале, были выявлены расхождения в распределении суррогатных подтипов опухоли. Причем, наибольший уровень изменчивости суррогатного подтипа РМЖ был зафиксирован среди «рецептор-обогащенных» опухолей (люминальная группа): на 19,3% уменьшилась доля ЛюмА подтипа, на 13,1% и 85,7% выросла доля ЛюмВ/Her2- и ЛюмВ/Her2+ рака соответственно. Тогда как максимальная стабильность экспрессии маркеров отмечалась среди «рецептор-обедненных» опухолей (ТНРМЖ и нелюминальный рак с гиперэкспрессией Her2/neu) – уровень изменчивости рецепторного статуса в обеих группах составил 0%.

В 9 (7,6%) наблюдениях группы ЛюмА молекулярно-биологические характеристики первичной опухоли изменились в операционном материале на ЛюмВ/Her2-, из них в 6 случаях

высокий уровень экспрессии ER и PR, статус Her2/neu первичной опухоли в кор-биопсии и операционном материале были идентичными, однако индекс Ki-67 был выше в операционном материале на 15%, а у 3 больных – различий в статусе Her2/neu и индексе Ki-67 при сравнительном анализе первичной опухоли в кор-биопсии и операционном материале не выявлено, а уровень экспрессии ER и PR в операционном материале был ниже 20%; в одном (0,8%) случае ЛюмВ/Her2- рака (кор-биопсия) в операционном материале отмечена конверсия в ТНPMЖ: статус Her2/neu и индекс Ki-67 остались прежними, но экспрессия стероидных гормонов в операционном материале соответствовала 2 баллам по шкале D.C. Allred (рецептор-генативный), однако напротив, в одном (0,8%) наблюдение – молекулярно-биологические характеристики опухоли в кор-биопсии соответствовали ТНPMЖ, но при повторном иммунофенотипировании первичной опухоли в операционном материале была обнаружена экспрессия ER, а статус Her2/neu и индекс Ki-67 остались прежними, что соответствует ЛюмВ/Her2- подтипу. В 6 (5,1%) наблюдениях группы ЛюмВ/Her2- суррогатный подтип первичной опухоли изменился в операционном материале на ЛюмВ/Her2+ в связи с выявленной гиперэкспрессией Her2/neu (+3), однако уровень экспрессии ER и PR, Ki67 остались неизменными по сравнению с кор-биопсией.

Таким образом, полученные при повторном иммунофенотипировании опухоли на операционном материале данные стали причиной изменения выбора групп препаратов при определении адъювантного специального лечения. Так, в 7,6% случаях планируемая адъювантная ГТ была дополнена адъювантной химиотерапией препаратами из группы антрациклинов и таксанов, в 0,8% случаях после проведенной адъювантной химиотерапии комбинацией антрациклинов и таксанов; дополнительно назначена адъювантная ГТ. В 5,1% случаях к планируемому адъювантному лекарственному лечению добавлена анти-Her2 терапия.

Результаты суррогатного типирования регионарных метастазов в операционном материале у больных без НАТ

При исследовании операционного материала в группе 119 больных без НАТ в 116 случаях были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах.

При анализе уровня экспрессии ER и PR в операционном материале метастаза в аксиллярном лимфоузле было обнаружено, что уровень экспрессии ER увеличился в регионарном метастазе в среднем на 4,3% (min=5,0%, max=10,0%), а уменьшался в среднем на 2,7% (min=5,0%, max=20,0%); уровень экспрессии PR увеличился в регионарном метастазе в среднем на 7,5% (min=5,0%, max=15,0%), а снизился в среднем на 4,7% (min=5,0%, max=15,0%) по сравнению с первичным очагом.

При анализе экспрессии Her2/neu в регионарных метастазах у 116 больных новых случаев гиперэкспрессии Her2/neu (+3) не выявлено.

При анализе пролиферативной активности в регионарных метастазах у 116 больных, было обнаружено, что в 5 (3,4%) случаях индекс Ki-67 был выше по сравнению с первичной опухолью: в 2 (40,0%) случаях – на 20%, в 2 (40,0%) случае - на 10%, в 1 (20,0%) случае - на 9%. Тогда как, в 6 (5,2%) случаях отмечалось снижение индекса Ki-67 в регионарном метастазе: в 4 (66,7%) случаях - на 5%, в 2 (33,3%) случаях - на 10%.

Таким образом, в 6 (5,2%) случаях были отмечены значимые отличия в суррогатных подтипах первичного очага и метастаза. Так, в 5 наблюдениях из группы ЛюмА молекулярно-биологические характеристики первичной опухоли изменились в регионарных метастазах на ЛюмВ/Her2-, уровень экспрессии стероидных гормонов, статус Her2/neu в первичной опухоли и метастазах лимфатических узлах были идентичными, однако индекс Ki-67, в первичной опухоли варьировавший в диапазоне 15-20%, в регионарных метастазах имел среднее значение 41%. В одном случае ЛюмВ/Her2+ РМЖ при сохранности статуса Her2/neu и индекса Ki-67 полностью утратил в регионарном метастазе экспрессию стероидных рецепторов. Учитывая вышеизложенные данные, во всех 5,2% случаях была проведена адьювантная химиотерапия в стандартных режимах комбинацией антрациклинов и таксанов в полном объеме, с последующей ГТ.

Результаты суррогатного типирования резидуальной опухоли у больных после НАТ

Сравнительный анализ экспрессии рецепторов стероидных гормонов показал, что уровень ER после НАТ (резидуальная опухоль) уменьшился в среднем на 18,5% (min=10,0%, max=40,0%), а уровень экспрессии PR уменьшился в среднем на 51,6% (min=15,0%, max=80,0%). Случаи роста уровня экспрессии ER или PR в резидуальной первичной опухоли не отмечены.

При анализе экспрессии Her2/neu резидуальной опухоли в молочной железе в 3 новых случаях была выявлена гиперэкспрессия Her2/neu (+3).

При анализе данных пролиферативной активности было выявлено снижение индекса Ki-67 в резидуальной опухоли после проведенной НАТ по сравнению с уровнем пролиферативной активности первичной опухоли в кор-биопсии. Индекс Ki-67 в резидуальной опухоли по сравнению с материалом кор-биопсии в среднем был ниже на 25,7% (min=10,0%, max=40,0%).

Для оценки достоверности различий пролиферативной активности первичной опухоли до и после НАТ в группы сравнения было включено 49 парных случаев (исключено 2 случая с полным патоморфозом первичной опухоли). Медианы индекса Ki-67 группы «кор-биопсия» и

группы «операционный материал» составили 45,0% и 18,0% соответственно ($p=0,000$, Mann-Whitney, альфа-критерий).

При повторном иммунофенотипировании резидуальной опухоли у больных группы ЛюмВ/Her2- (кор-биопсия) в 2 (3,9%) случаях была выявлена гиперэкспрессия Her2 (+3), в связи с чем опухоль была реклассифицирована как ЛюмВ/Her2-позитивный РМЖ и у одной (1,8%) больной с ТНРМЖ (кор-биопсия), в резидуальной опухоли была выявлена гиперэкспрессия Her2 (+3), в связи с чем опухоль была реклассифицирована как Her2-позитивный РМЖ.

Таким образом, в связи с выявленными изменениями суррогатного подтипа резидуальной опухоли, 5,7% больных дополнительно была назначена адьювантная анти-Her2 терапия.

Результаты суррогатного типирования регионарных метастазов в операционном материале в группе с НАТ

В группе НАТ (51 случай) в 46 наблюдениях для сравнительного анализа экспрессии маркеров лекарственной чувствительности и пролиферативной активности были доступны метастатические очаги в регионарных лимфатических узлах.

Проведение НАТ привело к заметному снижению уровней экспрессии ER и PR как в первичной опухоли, так и в регионарном метастазе: экспрессии ER в опухоли и метастазе составила 12,8% и 12,1% соответственно, экспрессия PR опухоли и метастазе - 10,0% и 10,0% соответственно (Таблица 1).

Таблица 1 - Показатели уровня экспрессии ER и PR в опухоли до начала лечения и после НАТ (кор-биопсия, операционный материал, $n=46$)

	До начала НАТ (кор-биопсия)		Первичная опухоль после НАТ (операция)		Регионарный метастаз после НАТ (операция)	
	ER	PR	ER	PR	ER	PR
Медиана	80,0%	60,0%	50,0%	10,0%	55,0%	10,0%

Для оценки достоверности различий экспрессии ER и PR в первичной опухоли до начала и после НАТ в группы сравнения было включено 42 парных случая (исключены Her2+ и ТНРМЖ подтипы рака). Медианы экспрессии ER группы «кор-биопсия» и группы «операционный материал» составили 80,0% и 50,0% соответственно ($p=0,000$, Mann-Whitney,

альфа-критерий). Медианы экспрессии PR группы «кор-биопсия» и группы «операционный материал» составили 60,0% и 10,0% соответственно ($p=0,000$, Mann-Whitney, альфа-критерий).

При сравнительном анализе Her2/neu-статуса первичной и метастатической опухолей после проведения НАТ не обнаружено ни одного нового случая с появлением гиперэкспрессии Her2/neu или утратой клетками опухоли, ранее являвшейся Her2-позитивной.

При сравнении пролиферативной активности в парах «первичная опухоль – метастаз» в 24 (52,1%) случаях отмечался рост индекса Ki-67 в метастазе в среднем на 5,0% (мед. – 5,0%). В свою очередь, в 15 (32,6%) наблюдениях было выявлено снижение пролиферативной активности соответствующего метастаза в среднем на 5,0% (мед. – 5,0%).

При сравнении результатов иммунофенотипирования первичной опухоли и регионарных метастазов после НАТ, конверсия суррогатного подтипа РМЖ не выявлена.

Анализ выживаемости больных с различными суррогатными подтипами РМЖ (кор-биопсия, операционный материал)

Проведён сравнительный анализ прогностической ценности суррогатного подтипа первичной опухоли, который оценивался на кор-биопсии и операционном материале. В исследовании прогностической значимости суррогатного типирования материала кор-биопсии было включено 168 случаев (использован log-rank test). Достоверные различия ОВ были достигнуты между группами ЛюмА и ТНРМЖ ($p=0,002$), группами ЛюмА и ЛюмВ-Her2+ ($p=0,019$), группами ЛюмВ-Her2- и ТНРМЖ ($p=0,011$), группами ЛюмВ-Her2- и ЛюмВ-Her2+ ($p=0,031$). Различия между остальными суррогатными подтипами не были статистически достоверны.

В исследовании прогностической значимости суррогатного типирования операционного материала также было включено 168 случаев (использован log-rank test). Достоверные различия ОВ были достигнуты между группами ЛюмА и ЛюмВ-Her2- ($p=0,009$), группами ЛюмА и ТНРМЖ ($p=0,000$), группами ЛюмА и ЛюмВ-Her2+ ($p=0,000$), группами ЛюмВ-Her2- и ТНРМЖ ($p=0,003$), группами ЛюмВ-Her2- и ЛюмВ-Her2+ ($p=0,028$). Различия между остальными суррогатными подтипами не были статистически достоверны. Общие данные показателей ОВ больных, определенные на кор-биопсии и операционном материале приведены на рисунке 1.

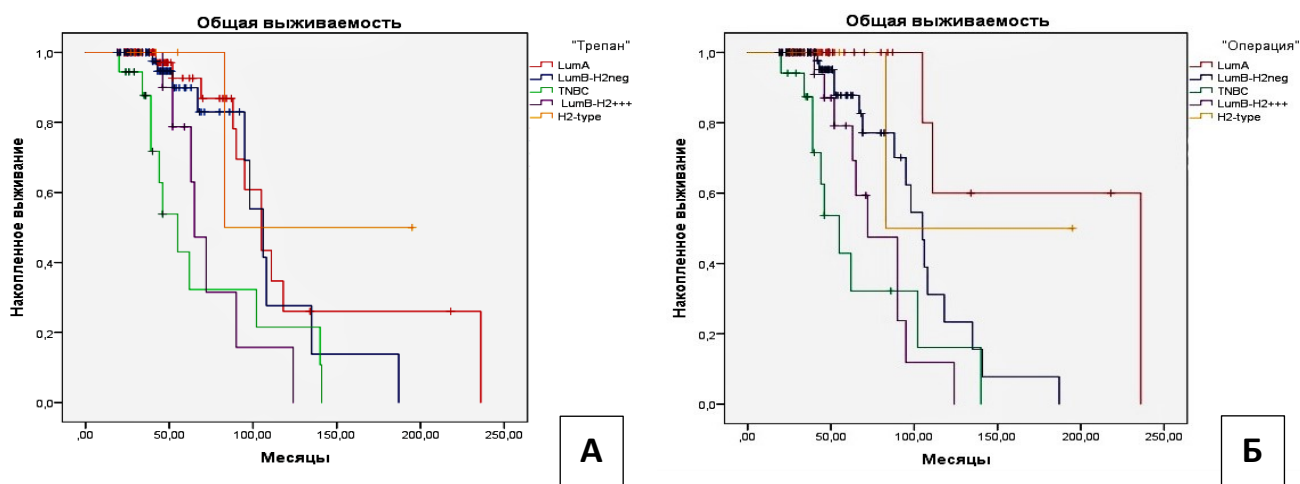


Рисунок 1 - Общая выживаемость больных различными суррогатными подтипами РМЖ
А - кор-биопсия, Б - операционный материал

Сходным образом была проведена оценка значимости суррогатного типирования материала кор-биопсии при анализе БВР (168 случаев, log-rank test). Достоверные различия БВР были достигнуты между группами ЛюмА и ТНРМЖ ($p=0,012$), группами ЛюмВ-Her2- и ТНРМЖ ($p=0,000$), группами ЛюмВ-Her2- и ЛюмВ-Her2+ ($p=0,016$). Различия между остальными суррогатными подтипами не были статистически достоверны.

В исследование взаимосвязи суррогатного типирования операционного материала с БВР также было включено 168 случаев (использован log-rank test). Достоверные различия БВР были достигнуты между группами ЛюмА и ТНРМЖ ($p=0,004$), группами ЛюмА и ЛюмВ-Her2+ ($p=0,046$), группами ЛюмВ-Her2- и ТНРМЖ ($p=0,000$), группами ЛюмВ-Her2- и ЛюмВ-Her2+ ($p=0,011$). Различия между остальными суррогатными подтипами не были статистически достоверны. Общие данные показателей БВР больных, определенные на кор-биопсии и операционном материале приведены на рисунке 2.

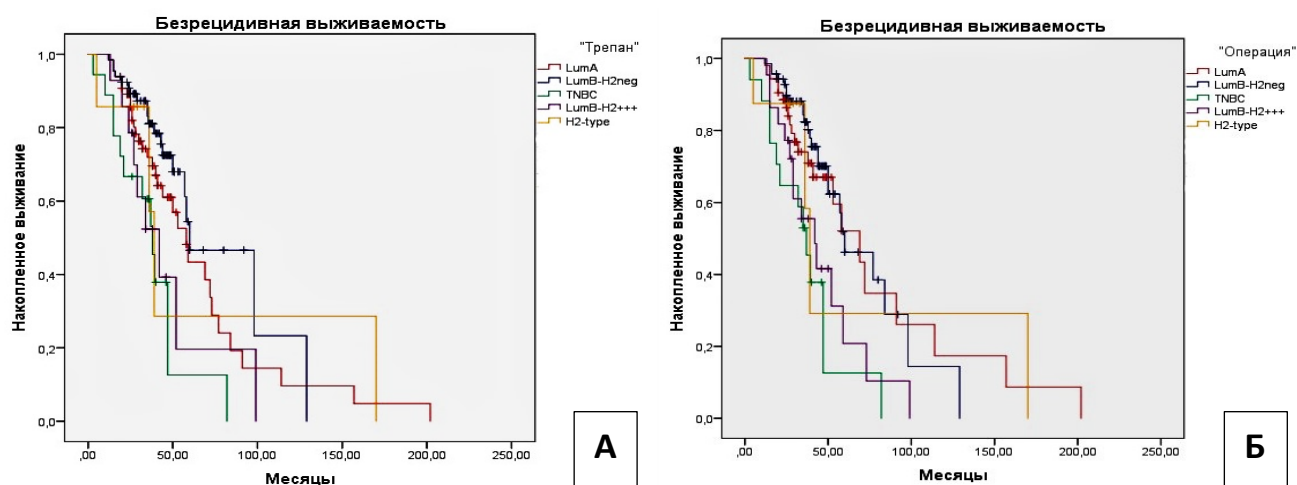


Рисунок 2 - Безрецидивная выживаемость больных различными суррогатными подтипами РМЖ А - кор-биопсия, Б - операционный материал

В сравнительный анализ выживаемости больных ЛюмА РМЖ вошло 119 первичных случаев, включавших 65 случаев, определённых на материале кор-биопсии, и 54 случая, повторно определённых на операционном материале. Медианы ОВ, определённые при типировании кор-биоптата и операционного материала составили 105 и 218 мес соответственно ($p=0,035$). Медианы БВР, определённые при типировании кор-биоптата и операционного материала составили 58 и 69 мес соответственно ($p=0,513$).

Сравнительный анализ БРВ больных ЛюмВ-Her2-негативным РМЖ (кор-биопсия - 66 случаев, операция - 69 случаев, $p=0,73$), ЛюмВ-Her2-позитивным РМЖ (кор-биопсия - 14 случаев, операция - 22 случая, $p=0,83$), ТНРМЖ (кор-биопсия - 18 случаев, операция - 17 случаев, $p=0,95$) не выявил достоверных отличий в показателях.

Сравнительный анализ БВР больных ЛюмВ-Her2-негативным РМЖ (кор-биопсия - 66 случаев, операция - 69 случаев, $p=0,67$), ЛюмВ-Her2-позитивным РМЖ (кор-биопсия - 14 случаев, операция - 22 случая, $p=0,98$), ТНРМЖ (кор-биопсия - 18 случаев, операция - 17 случаев, $p=0,99$) не выявил достоверных отличий в показателях.

Малое количество наблюдений Her2+ подтипа РМЖ (8 случаев) не позволило применить методы статистического анализа.

Результаты суррогатного типирования рецидивных и метакронных метастатических очагов РМЖ

Среди 119 больных группы 1 (только операция) в ходе динамического контроля у 28 (23,5%) пациенток был выявлен местный рецидив заболевания, у 34 (28,5%) пациенток - отдалённые метастатические очаги. Среднее время до развития местного рецидива составило 42,7 мес (медиана - 35,0 мес), до появления отдалённых метастазов - 52,6 мес (медиана - 41,0 мес).

Проведенный анализ суррогатных характеристик в рецидивном очаге у больных группы 1 показал, что уровень экспрессии стероидных гормонов в первичной опухоли имел тенденцию к снижению. Так, уровень экспрессии ER в рецидивной опухоли в отличие от первичного очага был ниже в среднем на 24,7% ($\text{min}=10,0\%$, $\text{max}=60,0\%$), тогда как уровень PR в рецидивном очаге - ниже в среднем на 52,2% ($\text{min}=20,0\%$, $\text{max}=90,0\%$).

Новых случаев амплификации Her2 в рецидивных очагах не обнаружено.

Сравнительный анализ пролиферативной активности рецидивных опухолей выявил рост индекса Ki-67 у 19 (73,1%) больных. Увеличение индекса Ki-67 в рецидивном очаге в среднем составило 35,6% ($\text{min}=10$, $\text{max}=30\%$). Однако в 7 (26,9%) случаях, у больных люминальной группы в процессе ГТ (ингибиторами ароматазы), отмечено снижение пролиферативной активности в рецидивной опухоли в среднем на 7,8% ($\text{min}=10$, $\text{max}=30\%$).

Проведенный анализ суррогатных характеристик в отдалённых метастазах у 1 группы больных, показал, что уровень экспрессии стероидных гормонов был идентичен по сравнению с первичной опухолью. Стоит отметить, что в большинстве случаев в отдаленном метастатическом очаге экспрессия PR не выявлена.

Новых случаев гиперэкспрессии Her2/neu в отдаленных метастазах не обнаружено.

При анализе индекс Ki67 потенциал пролиферативной активности в метастатическом очаге недостоверно отличался от первичной опухоли.

Во 2-ой группе (НАТ + операция) у 5 (9,8%) больных был выявлен местный рецидив, у 12 (23,5%) больных – отдаленные метастазы. Среднее время до развития рецидива - 22,8 мес (мед. – 20,0 мес), до появления отдаленных метастазов – 35,8 мес (мед. – 32,5 мес).

Суррогатные характеристики рецидивных очагов и отдалённых метастазов после проведенной НАХТ были идентичны по сравнению с первичной опухолью, однако, данный анализ выполнен на небольшой выборке больных и не может носить достоверный характер.

Локализация отдалённых метастазов различных суррогатных подтипов РМЖ представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Локализация отдалённых метастазов различных суррогатных подтипов, n=49

Подтип, абс.	Головной мозг	Лёгкие	Печень	Яичники	Кости
Люм А (n=9)	11,1%	11,1%	22,2%	-	55,5%
Люм В Her2- (n=17)	35,3%	11,7%	35,3%	6,0%	11,7%
Люм В Her2+ (n=12)	91,6%	-	8,4%	-	-
Her2+ (n=1)	100%	-	-	-	-
ТНРМЖ (n=10)	57,1%	-	42,9%	-	-

Сравнительное типирование метакронных очагов люминального А подтипа рака молочной железы

Среди 54 больных ЛюмА РМЖ у 13 пациенток был выявлен местный рецидив заболевания, у девяти – отдаленные метастазы. За время наблюдения, варьировавшее от 12 до 202 мес (медиана – 32 мес), частота рецидивирования заболевания в данной группе достигла

40,7% (22 случая), летальность за период наблюдения от 19 до 236 мес (медиана – 40 мес) составила 5,5% (3 случая). Медиана наблюдения группы больных ЛюмА РМЖ составила 40 мес. Среди 9 больных с отдаленными метастазами трое умерли через 105, 111 и 236 мес. Время возникновения местного рецидива варьировало от 15 до 157 мес (медиана – 30 мес), отдаленных метастазов - от 12 до 202 мес (медиана – 38 мес). Среди 13 больных с местным рецидивом у 8 (61,5%) больных в связи со снижением экспрессии ER-PR или ростом индекса Ki-67 была отмечена конверсия в ЛюмВ/Her2-негативный РМЖ.

В свою очередь, среди 9 (16,7%) больных с отдаленными метастазами РМЖ у 5 (55,5%) пациентов отмечена конверсия в ЛюмВ/Her2-негативный подтип.

Медиана наблюдения (медиана БРВ) для группы местного рецидива со стабильным ЛюмА типом и трансформированным «ЛюмА → ЛюмВ/Her2-» составила 27 и 47 мес соответственно ($p=0,044$). Медиана наблюдения (медиана БРВ) для всей группы прогрессирования со стабильным ЛюмА типом и трансформированным «ЛюмА → ЛюмВ/Her2-» составила 27 и 41 мес соответственно ($p=0,046$).

При сравнительном типировании метакронных очагов ЛюмА РМЖ было выявлено, что при более длительном существовании заболевания отмечается утрата экспрессии стероидных рецепторов в опухоли и/или рост пролиферативной активности, что у 55,5% больных привело к конверсии суррогатного типа опухоли в ЛюмВ/Her2-негативный.

С учётом распространённости опухолевого процесса и конверсии суррогатного подтипа в опухолевом очаге, в 16,7% случаях после выполненного хирургического лечения была назначена адъювантная химиотерапия в стандартных режимах комбинацией антрациклинов и таксанов, с последующим возобновлением ГТ. Больным (6,1%), находившиеся в процессе адъювантной ГТ (тамоксифен), с учётом прогрессирования заболевания и репродуктивного возраста, после прохождения полного курса неoadъювантной химиотерапии, выполнена хирургическая овариальная супрессия с последующим переводом на ГТ ингибиторами ароматазы.

Сравнительное типирование метакронных очагов люминального В, Her2-негативного типа рака молочной железы

Среди 69 больных ЛюмВ/Her2-негативным РМЖ у 10 пациенток был выявлен местный рецидив заболевания, у 17 – отдаленные метастазы. Кроме того, у 2 больных с местным рецидивом РМЖ через 35 и 37 мес возникли отдаленные метастазы. В целом, за время наблюдения, варьировавшее от 12 до 129 мес (медиана – 38 мес), частота рецидивирования заболевания достигла 36,2% (25 случаев), летальность за период наблюдения от 19 до 187 мес (медиана – 45 мес) составила 23,2% (16 случаев). Медиана наблюдения группы больных ЛюмВ/Her2-негативным РМЖ составила 45 мес.

Медиана времени до возникновения местного рецидива составила 37 мес, до возникновения отдаленных метастазов - 50 мес. Среди 10 больных с местным рецидивом ни у одной пациентки не было отмечено изменения суррогатного типа опухоли. При этом, из 17 больных с отдаленными метастазами в связи с полной утратой экспрессии опухоли стероидных рецепторов в 7 (41,1%) наблюдениях отмечена конверсия в ТНРМЖ.

Медиана БРВ больных с отдаленными метастазами со стабильным суррогатным типом и трансформированным типом «ЛюмВ/Her2- → ТНРМЖ» составила 57,5 и 50,0 мес. соответственно ($p=0,64$). В свою очередь, медиана ОВ больных со стабильным суррогатным типом и трансформированным «ЛюмВ/Her2- → ТНРМЖ» в метастазах РМЖ составила 88,5 и 98,0 мес соответственно ($p=0,30$). Нами было обнаружено, что частота метастатического ЛюмВ/Her2-негативного РМЖ с тройным негативным фенотипом имеет тенденцию к росту с течением времени. Так, при сроке наблюдения не более 5 лет она составляла 20%, при наблюдении более 5 лет - 30% ($p=0,157$).

Для анализа достоверности различий экспрессии ER и PR в первичном ЛюмВ-Her2-негативном РМЖ в группе живых ($n=53$) и умерших ($n=16$) пациентов был использован тест Mann-Whitney. Медианы экспрессии ER в группе живых и умерших пациентов составили 70,0% (95%ДИ,30-100%) и 60,0% (95%ДИ,20-90%) соответственно ($p=0,003$). Медианы экспрессии PR в группе живых и умерших пациентов составили 30,0% (95%ДИ,0-90%) и 18,0% (95%ДИ,0-60%) соответственно ($p=0,22$). Таким образом, высокий уровень экспрессии ER в первичной опухоли был достоверно ассоциирован с более высокими показателями выживаемости. Однако, подобная зависимость с экспрессией PR нами не была выявлена.

Различия в уровне пролиферативной активности были не достоверны ($p=0,68$).

Отличительными особенностями метакронных отдаленных метастазов ЛюмВ/Her2-негативного РМЖ являлись утрата экспрессии стероидных рецепторов и рост пролиферативной активности.

Сравнительное типирование метакронных очагов люминального В, Her2-позитивного подтипа рака молочной железы

Среди 22 больных ЛюмВ/Her2+ РМЖ у 3 пациенток был выявлен местный рецидив заболевания, у 12 – отдаленные метастазы. За время наблюдения в диапазоне от 13 до 99 мес (медиана – 22 мес) общая частота рецидивирования ЛюмВ/Her2+ РМЖ составила 68,2% (15 случаев), а частота летальных исходов за время наблюдения от 26 до 124 мес (медиана – 51 мес) достигла 45,4% (10 случаев). В целом, медиана наблюдения группы больных ЛюмВ/Her2+ РМЖ составила 51 мес.

В группе 10 умерших больных с отдаленными метастазами медиана времени от момента прогрессирования до летального исхода составила 30,5 мес. Среди пациенток с местным

рецидивом заболевания за период наблюдения не было выявлено случаев прогрессирования или летальных исходов.

Медиана возникновения местного рецидива составляла 15 мес, отдаленных метастазов - 31,5 мес. Среди 3 больных с местным рецидивом у одной (33,3%) больной в связи с утратой экспрессии ER и PR в опухоли была отмечена конверсия в Her2+ РМЖ. В свою очередь, среди 12 больных с отдаленными метастазами РМЖ у 3 (25,0%) больных отмечена конверсия РМЖ в Her2+ суррогатный подтип.

В целом, в группе 15 больных медиана времени до прогрессирования при стабильном суррогатном типе и трансформированном в Her2+ РМЖ составила 29 и 27 мес соответственно ($p=0,32$).

В таблице 3 приведены медианы уровней экспрессии стероидных рецепторов и пролиферативной активности первичных опухолей и соответствующих метакронных метастазов в группе больных ЛюмВ/Her2+ РМЖ.

Таблица 3 - Медиана экспрессии стероидных рецепторов и пролиферативной активности первичного очага и метакронного метастаза ЛюмВ/Her2-позитивного РМЖ.

Живые больные (n=12)			
	ER	PR	Индекс Ki-67
Первичная опухоль	60,0%	7,5%	26,0%
Умершие больные (n=9)			
	ER	PR	Индекс Ki-67
Первичная опухоль	50,0%	40,0%	30,0%
Отдаленный метастаз	13,5%	0,0%	55,0%

Из приведенных в таблице 3 данных видно, что метакронные отдаленные метастазы ЛюмВ/Her2+ РМЖ отличает утрата экспрессии стероидных рецепторов и рост пролиферативной активности.

Для анализа достоверности различий экспрессии ER и PR в первичном ЛюмВ-Her2+ РМЖ в группе живых (n=12) и умерших (n=9) пациентов нами был использован тест Mann-Whitney. Медианы экспрессии ER в группе живых и умерших пациентов составили 60,0% (95%ДИ, 0-100%) и 50,0% (95%ДИ, 5-100%) соответственно ($p=0,80$). Медианы экспрессии PR в группе живых и умерших пациентов составили 8,0% (95%ДИ, 0-90%) и 40,0% (95%ДИ, 0-90%) соответственно ($p=0,16$). Таким образом, уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов в данной группе не был ассоциирован с прогнозом заболевания.

Наличие отдаленных метастазов в группе больных ЛюмВ/Her2+ РМЖ было ассоциировано с наступлением летального исхода ($p=0,033$).

Сравнительное типирование метакронных очагов Her2-позитивного рака молочной железы

Среди 8 больных Her2+ РМЖ у 3 (37,5%) пациенток был выявлен местный рецидив заболевания, у одной (12,5%) – отдаленные метастазы. При медиане наблюдения, равной 31 мес, общая частота рецидивирования Her2+ РМЖ составила 50,0% (4 случая), а частота летальных исходов за время наблюдения от 26 до 195 мес (медиана – 37,5 мес) – 12,5% (1 случай). В целом, медиана наблюдения группы больных Her2+ РМЖ составила 37,5 мес.

Среди пациенток с местным рецидивом заболевания за период наблюдения не было выявлено ни одного случая прогрессирования или летальных исходов. Также, за весь период наблюдения данной группы больных ни в одном из случаев не была отмечена конверсия суррогатного типа РМЖ.

Сравнительный анализ пролиферативной активности первичного и метакронного метастатического Her2+ РМЖ показал, что медиана индекса Ki-67 (4 наблюдения) за период 5-170 мес выросла с 30,0% до 47,5% соответственно.

Сравнительное типирование метакронных очагов тройного негативного рака молочной железы

Среди 17 больных ТНРМЖ у 4 (23,5%) пациенток был выявлен местный рецидив заболевания, у 10 (58,8%) – отдаленные метастазы. При медиане наблюдения, равной 35 мес, общая частота рецидивирования ТНРМЖ составила 82,3% (14 случаев), а частота летальных исходов за время наблюдения от 20 до 140 мес (медиана – 40 мес) – 58,8% (10 случаев). В целом, медиана наблюдения группы больных ТНРМЖ составила 40 мес.

Медиана времени от появления отдаленных метастазов до наступления смерти от прогрессирования составляла 16,5 мес. Среди остальных 3 пациенток с местным рецидивом заболевания за период наблюдения не было выявлено случаев прогрессирования или летальных исходов.

За весь период наблюдения данной группы больных ни в одном из случаев не была отмечена конверсия суррогатного типа РМЖ.

Сравнительный анализ пролиферативной активности первичного и метакронного метастатического ТНРМЖ показал, что медиана индекса Ki-67 (10 наблюдений) за период от 3 мес до 82 мес осталась неизменной (50,0% и 50,5% соответственно). Ориентируясь на медиану индекса Ki-67 в группе больных с отдаленными метастазами (50,5%), все наблюдения ($n=10$)

были разделены на 2 группы сравнения, исходя из того, какой индекс Ki-67 был выявлен в метастазе.

Сравнительные показатели ОВ и БРВ больных с отдаленными метастазами в зависимости от индекса Ki-67 приведены в таблице 4. Выявлена тенденция к обратной зависимости между пролиферативной активностью метастатической опухоли и показателями БРВ ($p=0,67$) и ОВ ($p=0,77$). Так, индекс пролиферации ниже медианы 50,5% был ассоциирован со снижением БРВ и ОВ. Однако, крайне малое количество случаев в группах сравнения, не позволило выявить статистически достоверные различия в показателях выживаемости больных метастатическим ТНРМЖ, полученные результаты согласуются с данными мировой литературы.

Таблица 4 - Взаимосвязь выживаемости больных с отдаленными метастазами ТНРМЖ с пролиферативной активностью метастатической опухоли (медиана Ki-67 – 50,5%)

	ОВ, мес	БРВ, мес
Индекс Ki-67 ниже 50,5% (n=5)	39	10
Индекс Ki-67 выше 50,5% (n=5)	44	37

ВЫВОДЫ

1) Сравнительное суррогатное типирование первичной опухоли в парах «кор-биопсия - операционный материал» в группе больных без НАТ выявило клинически значимое изменение суррогатного подтипа РМЖ у 20 (11,9%) пациентов, в группе с НАТ – у 3 (5,8%) больных. Наибольшая частота изменчивости экспрессии маркеров зафиксирована в люминальных подтипах рака по сравнению с Her2-амплифицированным раком и ТНРМЖ (0% и 1,2% соответственно).

2) Сравнительное суррогатное типирование в парах «первичная опухоль – регионарный метастаз» независимо от проведения НАТ выявило клинически значимое изменение суррогатного подтипа опухоли в 6 (3,7%) случаях. Среди пациентов с НАТ в 5 (9,8%) случаях произошла конверсия суррогатного подтипа РМЖ в регионарном метастазе.

3) Сравнительный анализ экспрессии маркеров в парах «первичная опухоль – местный рецидив» показал, что у 8 (24,2%) больных возникла конверсия суррогатного подтипа опухоли в связи со снижением экспрессии ER, PR или ростом пролиферативной активности, при стабильном Her2-статусе опухоли.

4) Сравнительный анализ экспрессии маркеров в парах «первичная опухоль – отдаленный

метастаз» показал, что у 13 (27,7%) больных возникла конверсия суррогатного подтипа опухоли в связи со снижением или исчезновением экспрессии ER, PR или ростом пролиферативной активности, при стабильном Her2-статусе опухоли.

5) Частота конверсии суррогатного подтипа опухоли для групп люминального РМЖ носила времязависимый характер: при медиане наблюдения более 40 мес отмечена конверсия ЛюмА в ЛюмВ/Her2- РМЖ, как в группе местного рецидива, так и у больных с отдаленными метастазами, за счет утраты опухолью экспрессии стероидных рецепторов и/или повышение пролиферативной активности.

6) Анализ прогностической ценности суррогатного типирования РМЖ на различном гистологическом материале выявил превосходство операционного материала над кор-биопсией для ЛюмА подтипа, ЛюмВ-Her2-негативного подтипа, ЛюмВ-Her2-позитивного подтипа. Наиболее высокие показатели ОВ были ассоциированы с ЛюмА (218 мес, $p=0,035$), ЛюмВ-Her2-негативного подтипа (105 мес, $p=0,73$), ЛюмВ-Her2-позитивного подтипа (72 мес, $p=0,83$). У больных Her2-позитивным раком и ТНРМЖ выявлена тенденция к снижению показателей выживаемости по сравнению с люминальными группами РМЖ (55 мес, $p=0,95$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) С целью повышения точности оценки лекарственной чувствительности и прогноза РМЖ необходимо проводить повторное суррогатное типирование первичной опухоли и регионарного метастаза на операционном материале, независимо от проведения НАТ.

2) С целью динамической коррекции лекарственного лечения рецидивного и метастатического РМЖ необходимо проводить повторное суррогатное типирование опухоли.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Круминь, Ю.С. Сравнительный анализ рецепторного статуса первичного очага и синхронных подмышечных метастазов у больных раком молочной железы /Ю.С. Круминь, В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, Д.В. Хайленко, Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко, И.П. Коваленко, В.Ю. Бохян // Российский онкологический журнал. — 2019. — Т.24. — №3-6. — С.74-78.

2. Круминь, Ю.С. Клиническая значимость изменения молекулярно-биологических характеристик в первичной опухоли и регионарных метастазах у больных раком молочной железы / Ю.С. Круминь, Г.Ю. Черемис, Н.А. Козлов, В.А. Хайленко, Д.В. Хайленко, И.П. Коваленко// Материалы V Петербургского международного онкологического форума: тезисы. Белые ночи. — 2019. — С.15

3. Круминь, Ю.С. Клиническая значимость изменения уровня экспрессии маркеров суррогатных подтипов рака молочной железы в рецидивных и метастатических очагах (обзор

литературы) /Ю.С. Круминь, В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, А.В. Петровский, Д.В. Хайленко, Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2020. — Т.16. — №4. — С.41-45.

4. Круминь, Ю.С. Сравнительный анализ суррогатного типирования рака молочной железы в биопсийном и операционном материале / Ю.С. Круминь, В.А. Хайленко, Н.А. Козлов, Г.Ю. Черемис, Д.В. Хайленко, Е.В. Артамонова, Е.И. Коваленко, А.Ю.Волков // Журнал «Онкогинекология». — 2021. — №2. — С. 37-39.