



Акрамов А.Р., Асатулаев А.Ф., Шамсиддинова М.Ш.✉
Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан

Прогнозирование рака молочной железы по данным показателей патоморфологических и молекулярно-биологических подтипов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 09.02.2024

Принята: 05.04.2024

Контакты: Lutfullo84@mail.ru, Farxodbek_85@mail.ru

Резюме

По всему миру среди женского населения рак молочной железы занимает первое место. Последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы как по численности пациентов, так и по выявлению в более раннем возрасте. Изучение степени патоморфоза является существенным показателем для оценки эффективности лекарственной терапии и одним из важных факторов прогноза у пациентов с раком молочной железы. В основу исследования положен ретроспективный анализ 106 пациентов с раком молочной железы, получающих лечение в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с 2015 г. по настоящее время. Для определения прогноза заболевания и тактики лечения пациентов, страдающих раком молочной железы, используются панели клинических, морфологических и молекулярно-генетических параметров, характеризующих состояние первичного опухолевого узла. Наиболее перспективным подходом считается определение молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы.

Ключевые слова: лекарственный патоморфоз, молекулярно-генетический, протоковый рак, рак молочной железы



Akramov A., Asadullaev A., Shamsiddinova M.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Predicting the Development of Breast Cancer Based on the Indicators of Pathomorphological and Molecular Biological Subtypes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 05.04.2024

Contacts: Lutfullo84@mail.ru, Farxodbek_85@mail.ru

Abstract

Breast cancer ranks first among women worldwide. The last decade has seen a steady increase in breast cancer, both in the number of patients and in detection at an earlier age. Studying the degree of pathomorphosis is an essential indicator for assessing the effectiveness of drug therapy and one of the important prognosis factors in patients with breast cancer. The study is based on a retrospective analysis of 106 breast cancer patients receiving treatment at the Samarkand Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology from 2015 to the present. To determine the prognosis of the disease and treatment tactics for patients suffering from breast cancer, a panel of clinical, morphological and molecular genetic parameters characterizing the condition of the primary tumor node is used. The most promising approach is to determine the molecular biological subtype of breast cancer.

Keywords: drug pathomorphosis, molecular genetic, ductal cancer, breast cancer

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения как в мире, так и в Республике Узбекистан рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место. Последние десятилетия отмечается неуклонный рост рака молочной железы как по численности пациентов, так и по выявлению в более раннем возрасте [2, 4, 9].

Изучение патоморфологических, иммуногистохимических изменений при раке молочной железы в последнее время является актуальным и обязательным [5, 9].

Для оценки эффективности лекарственной терапии изучение степени патоморфоза является существенным показателем, так как полная морфологическая регрессия опухоли после неoadъювантного лекарственного лечения является одним из важных факторов прогноза у пациентов с раком молочной железы. По литературным данным, достоверно доказано, что при достижении полного лечебного патоморфоза в опухоли и лимфатических узлах значительно увеличиваются показатели общей и безрецидивной выживаемости и снижается риск смерти [2, 3].

При использовании различных схем неоадъювантной лекарственной терапии достигается разный по выраженности эффект в отношении патоморфоза, который зависит от гистологической степени злокачественности опухолевых клеток (G-градации, Ki-67), ее гистологического варианта, стадии опухолевого процесса. Тем не менее анализ патоморфологических изменений наряду с оценкой общей выживаемости продолжают оставаться критериями оценивания эффекта терапии. До 60% первичных обращений наблюдаются на стадии развившегося заболевания, когда проведение оперативного лечения уже невозможно. Эту группу составляют пациенты с местно-распространенными формами РМЖ и регионарными метастазами в лимфатические узлы. Для этой группы является наиболее актуальным применение предоперационной полихимиотерапии (нео-ПХТ) [1–3].

Международная конференция по раку молочной железы (РМЖ) в St. Gallen (2011) приняла новый подход к планированию терапии этого заболевания, основанный на распознавании биологических подтипов РМЖ. Согласно рекомендациям, принятым в Санкт-Галлене (2011), и практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей в случаях с люминальным А РМЖ назначается только эндокринная терапия; при люминальном с отсутствием экспрессии HER2/neu – эндокринотерапия и, возможно, полихимиотерапия; при люминальном В с положительной экспрессией HER2/neu – химиотерапия и анти-HER2/neu-терапия; при нелюминальном HER2/neu-позитивном – химиотерапия и анти-HER2/neu-терапия; при трижды негативном (базальном) – цитотоксическая химиотерапия. В настоящее время совокупную иммуногистохимическую оценку рецепторов к женским половым гормонам, HER2/neu-статуса и пролиферативной активности новообразования используют для определения молекулярно-генетического типа рака молочной железы [6, 9, 10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование прогностических значений патоморфологических показателей – степени патоморфоза и молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы после неоадъювантной химиотерапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены ретроспективный анализ из историй болезни и амбулаторных карт 106 пациентов с раком молочной железы, получающих лечение в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии с 2015 г. по настоящее время. Возраст женщин – от 25 до 66 лет. Средний возраст пациентов 45,5 года. Всем пациентам иммуногистохимическое исследование проведено в Узбекистане и за рубежом, в частности в России и Индии. После клинического обследования, маммографии, морфологического исследования, стадирования пациенты с соответствующими назначениями для дальнейшего лечения направлены в Самаркандский филиал республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. Женщинам были проведены от 6 до 8 курсов неоадъювантной ПХТ по стандартным схемам (AC), затем назначена операция – радикальная мастэктомия, после операции изучена степень лекарственного патоморфоза. По результатам степени патоморфоза и ИГХ-исследований назначена адъювантная ПХТ.



В настоящее время изучаются отдаленные результаты лечения и работа продолжается. Группа сравнения: 60 пациентов, получавших до настоящего времени неоадъювантную и адъювантную ПХТ по стандартным схемам.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации TNM установлены следующие стадии: у 16 пациентов – I стадия (T1N0-1M0); у 62 пациентов – II стадия (T2N0-1M0); у 18 пациентов – III стадия (T1-3N3M0) и у 10 пациентов – IV стадия (T4N1M1) (табл. 1).

Анализ морфологических вариантов рака молочной железы показал, что более 70% являются протоковым раком, что соответствует литературным данным согласно табл. 2.

Также всем пациентам до неоадъювантной химиотерапии была определена степень злокачественности опухолевых клеток – G-градация. Как видно из рис. 1, почти

Таблица 1
Стадии РМЖ по классификации TNM
Table 1
Stages of breast cancer according to the TNM classification

Стадии	TNM	Количество пациентов, абсолютное число	В процентах
I стадия	T1N0-1M0	16	15,09%
II стадия	T2N0-1M0	62	58,4%
III стадия	T1-3N3M0	18	16,9%
IV стадия	T4N1M1	10	23,5%

Таблица 2
Морфологические варианты рака молочной железы (количество пациентов – 106)
Table 2
Morphological variants of breast cancer (number of patients – 106)

Морфологический вариант	Кол-во пациентов, абсолютное число (%)
Протоковый рак	74 (70,5%)
Неспецифический рак	32 (29,5%)

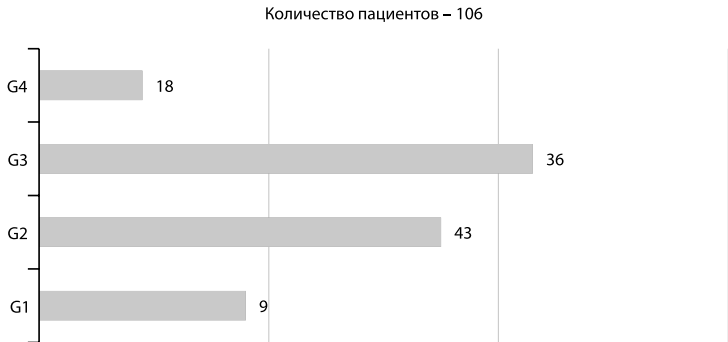


Рис. 1. Гистологически подтвержденная степень злокачественности опухолевых клеток (G-градация) до неоадъювантной ПХТ
Fig. 1. Histologically confirmed degree of malignancy of tumor cells (G-grade) to neoadjuvant PCT

у 80% пациенток опухолевые клетки находились на умеренно- и низкодифференцированной стадии.

Анализ степени лекарственного патоморфоза после операции – радикальной мастэктомии: патоморфоз I степени был у 9 (8,5%) пациентов, II степени – у 28 (26,4%), III степени – у 66 (62,2%) и IV степени – у 3 (2,9%) (рис. 2).

Изучение иммуногистохимических фенотипов рака молочной железы и оценка рецепторов к эстроген/прогестерон-гормонам, HER2/neu-статуса и пролиферативной активности новообразования (Ki-67), определение молекулярно-генетического типа рака молочной железы показали, что у 18 (17%) пациентов был люминальный А-тип, фенотип [ER(+)] и/или PgR(+)/HER-2/neu(–) и низкий Ki-67 менее 30%; у 18 (17,6%) пациентов – люминальный В-тип, фенотип [ER(+)] и/или PgR(+)/HER-2/neu(–) и высокий Ki-67 более 30%; у 25 (23,6%) пациентов люминальный В-тип Her-2/neu(+), фенотип [ER(+)] и/или PgR(+)/HER-2/neu(+), любой Ki-67; у 20 (18,9%) пациентов люминальный В-тип Her-2/neu(+), фенотип [ER(+)] и/или PgR(+)/HER-2/neu(+), любой Ki-67; Her-2/neu-тип обнаружен у 13 (12,2%) пациенток, фенотип [ER(–)/PgR(–)/HER-2/neu(+), высокий Ki-67 более 30%]; базальный тип – тройной негатив у 30 (28,3%) пациентов, фенотип [ER(–)/PgR(–)/HER-2/neu(–), любой Ki-67] (табл. 3).

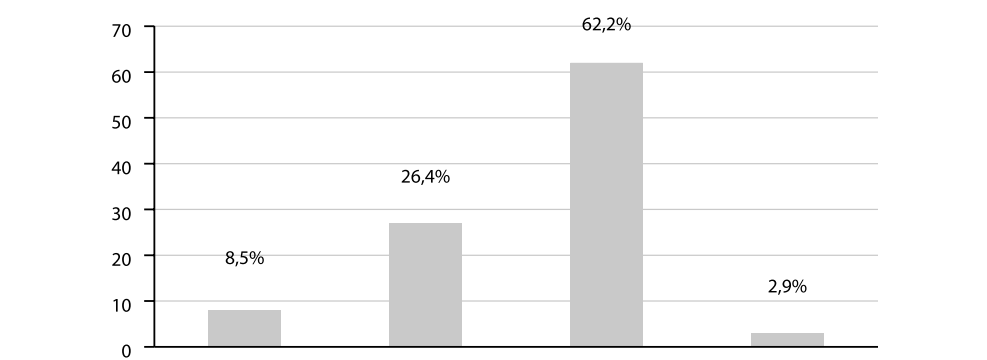


Рис. 2. Распределение пациентов по степени патоморфоза после неoadъювантной полихимиотерапии при раке молочной железы (%). Общее количество пациентов – 106
Fig. 2. Distribution of patients by degree of pathomorphosis after neoadjuvant polychemotherapy for breast cancer (%). The total number of patients is 106

Таблица 3
Молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы
Table 3
Molecular genetic subtypes of breast cancer

Биологический подтип (по оценке мультигенной экспрессии)	Иммуногистохимическая характеристика. Фенотип	К-во пациентов, абсолютное число (%)
Люминальный А-тип	ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(–) и низкий Ki-67 менее 30%	18 (17,0%)
Люминальный В-тип Her-2/neu(–) негативный	ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(–) и высокий Ki-67 более 30%	25 (23,6%)
Люминальный В-тип Her-2/neu(+) позитивный	ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(+), любой Ki-67	20 (18,9%)
Her-2/neu-тип	ER(–)/PgR(–)/HER-2/neu(+), высокий Ki-67 более 30%	13 (12,2%)
Базальный тип – тройной негатив	ER(–)/PgR(–)/HER-2/neu(–), любой Ki-67	30 (28,3%)



Таблица 4
Схемы лечения молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы
Table 4
Treatment regimens for molecular biological subtypes of breast cancer

Биологический подтип (по оценке мультигенной экспрессии)	Схемы полихимиотерапии до операции	Схемы полихимиотерапии после операции
Люминальный А-тип	АС+ТР 6–8 курсов (3–4 АС + 3–4 курса ТР)	Гормонотерапия: тамоксифен, анастрозол, летрозол
Люминальный В-тип Her-2/neu(–) негативный	АС+ТР 6–8 курсов (3–4 АС + 3–4 курса ТР)	Гормонотерапия: тамоксифен, анастрозол, летрозол
Люминальный В-тип Her-2/neu(+) позитивный	АС+ТР 6–8 курсов (3–4 АС + 3–4 курса ТР)	Доксорубицин + таксаны; герцептин + гормонотерапия
Her-2/neu-тип	АС+ТР 6–8 курсов (3–4 АС + 3–4 курса ТР)	Паклитаксел + герцептин в течение года
Базальный тип – тройной негатив	АС+ТР 6–8 курсов (3–4 АС + 3–4 курса ТР)	Доксорубицин + таксаны; 4 курса + лучевая терапия

На основании результатов иммуногистохимического анализа был подобран подход к лечению и прогнозированию течения рака молочной железы.

Всем пациентам в зависимости от молекулярно-биологического подтипа была проведена химиотерапия до и после операции – радикальной мастэктомии, а пациентам с Her-2/new позитивным – комбинация химиотерапии с таргетной терапией с препаратом герцептин по рекомендованной схеме в течение 1 года. Пациентки с раком молочной железы с люминальным А-подтипом получают гормонотерапию (тамоксифен, летрозол, анастрозол). Все пациенты в настоящее время находятся под активным наблюдением маммолога нашего центра.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящее время для определения прогноза заболевания и тактики лечения пациентов, страдающих раком молочной железы, используются панели клинических, морфологических и молекулярно-генетических параметров, характеризующих состояние первичного опухолевого узла. Наиболее перспективным подходом считается определение молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Akramov A.R., Achilov M.T., Yorov L.Sh. The degree of malignancy of the tumor process and the assessment of therapeutic pathomorphosis in breast cancer. *Dr. Akhborotnomasi*. 2016;(3):15–24.

2. Akramov A.R., Yorov L.Sh., Zaripova P.I., Allazov F.N. Assessment of the degree of differentiation of tumor cells and morphological manifestations of therapeutic pathomorphosis of breast cancer after neoadjuvant polychemotherapy. *Uzbekistan Tibbet journal*. 2017;(6):17–21.

3. Achilov M.T., Akramov A.R., Karimov S.S., Allazov F.N. Assessment of therapeutic pathomorphosis after neoadjuvant polychemotherapy for breast cancer. *Problems of biology and medicine*. 2015;2(83):13–17.

4. Yorov L.Sh., Rizaev T.A., Akramov A.R., Sharipov O.U. Assessment of the significance of prognostic markers in the treatment of Her2-positive breast cancer. Proceedings of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasian countries; 2020 April 23-25; Kazan, Russia. *Eurasian Journal of Oncology*. 2020;8(2):404–405.
5. Yorov L.Sh., Akramov A.R., Uzokov S.M., Toshkulova Sh.O. Justification of the IHC study of patients with breast cancer. *Clinical and experimental oncology*. Tillashajhov M.N., editor. 2018;3(5)83–88.
6. Yorov L.Sh., Rizaev T.A., Akramov A.R., Sharipov O.U. Assessment of the significance of prognostic markers in the treatment of Her2-positive breast cancer. Proceedings of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasia. 2020 April 23-25; Kazan, Russia. *Eurasian Journal of Oncology*. 2020;8(2):404–405.
7. The significance of molecular genetic phenotypes on the prognosis and course of breast cancer. Proceedings of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasian Countries. 2020 April 23–25; Kazan, Russia. *Eurasian Oncological Journal*. 2020;8(2):442.
8. Clinical features of lobular breast cancer. Proceedings of the XI Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasian Countries. 2020 April 23–25; Kazan, Russia. *Eurasian Oncological Journal*. 2020;8(2):442–443.
9. Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer: the most important scientific events and conclusions of recent years. *Practical oncology*. 2011; 12(1):6–11.
10. Tamkovich S.N., Vojcickij V.E., Laktionov P.P. Modern methods for diagnosing breast cancer. *Biomedical chemistry*. 2014;60(2):141–160.