

Значение ребиопсий метастатических и рецидивных очагов для изучения гетерогенности опухоли при люминальном раке молочной железы

М.И. Глузман^{1,2}, Е.А. Чистякова^{✉1,2}, Г.А. Раскин^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. На сегодняшний день современные руководства (NCCN, ESMO, RUSSCO) по лечению рака молочной железы (РМЖ) при прогрессировании заболевания рекомендуют выполнять повторную биопсию с переоценкой иммуногистохимического (ИГХ) статуса. Однако ввиду малой доказательной базы клиническая значимость повторных биопсий и показания к их выполнению не ясны, повторное ИГХ-исследование гистологического материала до сих пор не внедрено в широкую практику. Зависимость смены иммунофенотипа опухоли от ее клинико-биологических характеристик, а значит и потенциальные маркеры для принятия решения о выполнении повторной биопсии, остаются неисследованными.

Цель. Оценка фенотипической изменчивости люминального РМЖ на основании сравнения данных ребиопсий рецидивных/метастатических очагов с данными биопсий первичных опухолей до лечения, а также изучение влияния этой изменчивости на тактику лечения заболевания. **Материалы и методы.** В период с 2019 по 2024 г. 100 большим ранним люминальным А и В РМЖ выполнена трепан-биопсия первичной опухоли до лечения и биопсия рецидивного либо метастатического очага после прогрессирования заболевания. В нашей работе изучено влияние основных клинико-морфологических факторов (возраста пациента, степени дифференцировки опухоли, локализации метастазирования, наличия драйверных мутаций в генах *BRCA1/2*, *PIK3CA*, ИГХ-подтипа опухоли, проведения химио-, антигормональной терапии и лучевой терапии) на частоту выявления дискордантности между парными биоптатами. Также оценено влияние выявления дискордантности на дальнейшую тактику лечения.

Результаты. Дискордантность результатов ИГХ-исследования между первичной опухолью до лечения и рецидивными/метастатическими очагами выявлена в 57% случаев, из них 37 случаев сопровождалась сменой подтипа опухоли, 20 случаев – утратой/приобретением ИГХ-параметров, не приводящим к конверсии. Конверсия подтипа опухоли наблюдалась в 37% случаев. Наиболее нестабильно проявил себя люминальный А-подтип. Так, в 54% (20/37) случаев он перешел в люминальный В-подтип. Выявление дискордантности по результатам ИГХ-исследования привело к смене лечебной тактики в 48% случаев (27/57). Статистически значимого влияния изучаемых клинико-морфологических факторов (см. Материалы и методы) на шансы выявления дискордантности не обнаружено. Однако шансы конверсии по результатам многофакторного анализа значимо меньше при люминальном В-подтипе (на 70% меньше, чем при люминальном А) [отношение шансов (ОШ) lumA/lumB=0,30, 95% доверительный интервал 0,10–0,80; $p=0,018$], а адъювантная антигормональная терапия препаратом тамоксифен ассоциирована со снижением шансов конверсии на 79% при сравнении с адъювантным лечением ингибиторами ароматазы [ОШ IA/TAM=0,29 (95% доверительный интервал 0,10–0,82); $p=0,024$].

Заключение. Выполнение ребиопсии при люминальном РМЖ позволяет выявить дискордантность ИГХ-характеристик у 57% (57/100) и конверсию подтипа опухоли на фоне лечения у 37% (37/100) пациенток, что приводит к смене лечебной тактики более чем в 1/3 случаев (48% 27/57). Факторами риска конверсии ИГХ-подтипа являются люминальный А-подтип первичной опухоли и адъювантная антигормональная терапия препаратами из группы ингибиторов ароматазы. Для такой категории пациенток необходимо выполнение ребиопсии: это позволяет индивидуализировать дальнейшее противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: гетерогенность, дискордантность, конверсия, люминальный рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Глузман М.И., Чистякова Е.А., Раскин Г.А., Орлова Р.В. Значение ребиопсий метастатических и рецидивных очагов для изучения гетерогенности опухоли при люминальном раке молочной железы. Современная Онкология. 2025;27(2):102–108. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203200

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности женского населения от злокачественных опухолей. Так, в 2022 г. в мире зарегистрировано 2 295 686 случаев и 665 684 летальных исхода [1]. В России заболеваемость по данным за 2021 г. составила 70 208 новых случаев, а смертность – 20 620 случаев [2].

Такие показатели лидируют среди онкологических нозологий у женщин, что связано с высокой гетерогенностью этого вида рака. Гетерогенность опухоли – это совокупность различных биологических характеристик, присущих отдельным группам клеток в пределах одного новообразования [3].

В соответствии с существующими стандартами лечения при назначении терапии большой РМЖ необходимо учитывать иммуногистохимические (ИГХ) характеристики первичной

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чистякова Елена Александровна** – мл. науч. сотр. ФГБОУ ВО СПбГУ, врач-онколог СПбГУЗ ГКОД. E-mail: kegcumvino@yandex.ru

✉ **Elena A. Chistyakova** – Res. Assist., Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kegcumvino@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-9760-5641

Глузман Марк Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. 12-м онкологическим химиотерапевтическим отд-нием СПбГУЗ ГКОД

Mark I. Gluzman – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-8965-8364

Раскин Григорий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, гл. специалист по патоморфологии СПбГУЗ ГКОД

Grigory A. Raskin – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0002-7522-6552

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, гл. специалист по клинической онкологии и реабилитации СПбГУЗ ГКОД

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Role of repeat biopsies of metastatic and recurrent lesions for the study of tumor heterogeneity in luminal breast cancer: Retrospective and prospective analyses

Mark I. Gluzman^{1,2}, Elena A. Chistyakova^{✉1,2}, Grigory A. Raskin^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²City Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Current guidelines (NCCN, ESMO, RUSSCO) for the treatment of breast cancer (BC) with the disease progression recommend performing a repeat biopsy with a reassessment of immunohistochemical (IHC) status. However, due to the weak evidence base, the indications and clinical significance of repeat biopsies are not clear, and repeated IHC examinations of histological specimens have not yet been introduced into routine practice. The dependence of the change in the tumor immunophenotype on its clinical and biological characteristics, and hence the potential markers for deciding to perform a repeat biopsy, remain poorly studied.

Aim. To evaluate phenotypic variability of luminal BC based on comparison of repeat biopsies of recurrent/metastatic lesions with biopsies of primary tumors before treatment, and to study the effect of this variability on the treatment of the disease.

Materials and methods. Between 2019 and 2024, 100 patients with early luminal A and B BC underwent a core biopsy of the primary tumor before treatment and a biopsy of a recurrent or metastatic lesion after the disease progression. In our study, the influence of the main clinical and morphological factors (patient's age, tumor differentiation degree, localization of metastases, presence of the driver mutations in the *BRCA1/2* and *PIK3CA* genes, IHC subtype of the tumor, as well as administered chemotherapy, antihormonal, and radiation therapy) on the frequency of detection of discordance between paired biopsies was determined. The impact of discordance detection on further treatment approaches was also assessed.

Results. Discordance of the IHC study results between the primary tumor before treatment and recurrent/metastatic lesions was found in 57% of cases, of which 37 cases were associated with a change in the tumor subtype, 20 cases with the loss/acquisition of IHC parameters that do not lead to conversion. Tumor subtype conversion was observed in 37% of cases. The luminal A subtype was the most unstable; in 54% (20/37) of cases, it converted into the luminal B subtype. The IHC discordance detection led to a treatment change in 48% of cases (27/57). There was no statistically significant effect of the studied clinical and morphological factors (see materials and methods) on the probability of discordance detection. However, the probability of conversion by multivariate analysis was significantly less in the luminal B subtype (70% less than in luminal A subtype) [odds ratio (OR) lumA/lumB=0.30, 95% confidence interval 0.10-0.80; $p=0.018$], and adjuvant antihormonal therapy with tamoxifen was associated with a 79% reduction in the probability of conversion when compared with adjuvant treatment with aromatase inhibitors [OR IA/TAM=0.29 (95% confidence interval 0.10-0.82); $p=0.024$].

Conclusion. Performing a repeat biopsy in patients with luminal BC can reveal the discordance of IHC characteristics in 57% (57/100) of patients and the therapy-induced tumor subtype conversion in 37% (37/100) of patients, which led to a change in treatment approaches in more than 1/3 of cases (48%, 27/57). Risk factors for conversion of the IHC subtype include the luminal A subtype of the primary tumor and adjuvant antihormonal therapy with aromatase inhibitors. For this category of patients, a repeat biopsy is necessary since it helps to individualize further anti-tumor treatment.

Keywords: heterogeneity, discordance, conversion, luminal breast cancer, immunohistochemical study

For citation: Gluzman MI, Chistyakova EA, Raskin GA, Orlova RV. Role of repeat biopsies of metastatic and recurrent lesions for the study of tumor heterogeneity in luminal breast cancer: Retrospective and prospective analyses. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):102–108. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203200

опухоли [уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР), рецепторов эпидермального фактора роста (HER2) и индекс пролиферативной активности (Ki-67), а также наличие драйверных мутаций] [4, 5].

В ходе многочисленных исследований доказано, что эти характеристики могут меняться при прогрессировании заболевания и под действием лечения [6–8]. Вероятно, это происходит ввиду изначально высокой внутриопухолевой гетерогенности РМЖ и селективного отбора клона клеток, устойчивых к назначенному лечению. Однако точные механизмы фенотипической изменчивости (смены ИГХ-подтипа) РМЖ остаются предметом изучения.

Все современные руководства (NCCN, ESMO, RUSSCO) по лечению РМЖ рекомендуют выполнять повторную биопсию с переоценкой ИГХ-статуса (экспрессия ЭР, ПР, рецепторов HER2 и Ki-67) при прогрессировании заболевания как в виде рецидива, так и в виде метастатического заболевания [4]. Однако в связи с отсутствием четких показаний к выполнению процедуры и малой доказательной базой относительно клинической значимости повторное ИГХ-исследование гистологического материала до сих пор не внедрено в широкую практику. Зависимость смены иммунофенотипа опухоли от ее клинико-биологических характеристик, а значит и потенциальные маркеры для принятия решения о выполнении повторной биопсии, остаются неисследованными.

Кроме того, не определены объемы исследования материала после повторных биопсий. Так, молекулярно-генетическое

исследование ребиопсийного материала не входит в клинические рекомендации.

Цель исследования – оценка фенотипической изменчивости люминального РМЖ на основании сравнения данных ребиопсий рецидивных/метастатических очагов с данными биопсий первичных опухолей до лечения, а также изучение влияния этой изменчивости на прогноз и тактику лечения заболевания.

Материалы и методы

Мы выполнили ретроспективно-проспективный анализ 100 случаев метастазирования или местного рецидива люминального РМЖ в условиях СПбГУЗ ГКОД в период с 2019 по 2024 г. Окончательная оценка базы данных произведена 27.04.2024.

Критерии включения пациенток в исследование:

- 1) местный рецидив первичной опухоли и/или метастазирование заболевания, выявленные как на фоне адьювантной антигормональной терапии, так и после ее завершения;
- 2) доступность для повторного исследования гистологического материала первичной опухоли до начала лекарственного лечения;
- 3) доступность рецидивного/метастатического очага для гистологической верификации;
- 4) отрицательный HER2-статус.

Всем пациенткам выполнена гистологическая верификация первичной опухоли до начала лекарственного лечения и биопсия рецидивного/метастатического очага. Парные

биоптаты подвергнуты гистологическому и ИГХ-исследованию с определением суррогатных подтипов опухолей. При ИГХ-исследовании оценивали экспрессию ЭР и ПР, эпидермально-го фактора роста [при выявлении неопределенного результата (HER2neu 2+) выполнялась гибридизация in situ методом FISH], а также определяли индекс пролиферации (Ki-67).

В нашей работе представлен собственный опыт выполнения повторных биопсий больным люминальным РМЖ, изучено влияние основных клинико-морфологических факторов [возраста пациента, степени дифференцировки опухоли, локализации метастазирования, наличия драйверных мутаций в генах *BRCA1/2*, *PIK3CA*, ИГХ-подтипа опухоли, проведения химио- (ХТ), гормональной (ГТ) и лучевой терапии (ЛТ)] на частоту выявления дискордантности между парными биоптатами. Также оценено влияние выявления дискордантности на дальнейшую тактику лечения.

Дискордантность определена как различие минимум одной из ИГХ-характеристик при сравнении биоптата первичной опухоли до начала лекарственного лечения и ребиоптата опухоли после прогрессирования на фоне адъювантной ГТ.

Конверсия определена как смена ИГХ-подтипа. При этом под позитивной конверсией понималась смена иммунофенотипа опухоли, сопровождающаяся появлением в ребиоптате опухоли экспрессии рецепторов, которые не экспрессировала ранее первичная опухоль. Негативная конверсия определена как утрата метастатическим/рецидивным очагом рецепторов, ранее экспрессируемых первичной опухолью.

Гормоночувствительность, первичная и вторичная гормонорезистентность опухоли в работе определены в соответствии с критериями клинических рекомендаций Российского общества онкомамологов (РООМ): «Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. 2022».

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводили с помощью программы Jampvi.

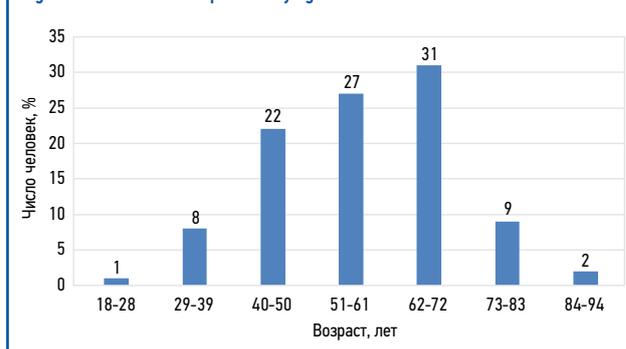
Данные сегментированы по возрастным группам, оценены с помощью метода доверительных интервалов (ДИ). Также оценивали номинальные параметры [гистологический и ИГХ-подтип, степень дифференцировки опухоли, наличие/отсутствие висцерального метастазирования, наличие/отсутствие соматических мутаций в генах *PIK3CA* (материал – опухольевая ткань) / герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* (материал – кровь), вид гормонорезистентности, предшествующая ХТ и ЛТ].

Количественные показатели (возраст) оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовали критерий Шапиро–Уилка. Полученные данные объединили в вариационный ряд, в котором проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивали путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Сравнение номинальных данных проводили при помощи точного критерия Фишера. Значение точного критерия Фишера $F > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, $F < 0,05$ – об их наличии. Многофакторный анализ номинальных данных выполнен методом биномиальной логистической регрессии.

Результаты

Общая характеристика выборки. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил $57,6 \pm 13,2$ года (95% ДИ 55,0–60,2). Распределение пациенток по возрастам соответствовало нормальному (критерий Шапиро–Уилка; $p = 0,8$) и представлено на рис. 1. Доля молодых пациенток, согласно

Рис. 1. Распределение пациенток по возрастам.
Fig. 1. The distribution of patients by age.



классификации Всемирной организации здравоохранения, составила 16% (16/100), среднего возраста – 37% (37/100), пожилого – 39% (39/100), старческого – 8% (8/100).

Как видно из табл. 1, в исследовании преобладали пациентки со II стадией заболевания – 43 (43%). У 90 (90%) пациенток выявлен протоковый тип опухоли, у 10% пациенток – дольковый тип, что соответствует распределению согласно литературным данным [9, 10]. Преобладали пациентки с умеренной дифференцировкой опухоли – 69 (69%), однако у 10 (10%) диагностированы низкодифференцированные карциномы.

Местный рецидив выявлен у 36 (36%), отдаленные метастазы – у 64 (64%) пациенток, при этом сочетание местного рецидива и отдаленного метастазирования отметили у 21 (21%) пациента. Среди локусов отдаленного метастазирования преобладали печень (34%), кости (32%), легкие (19%).

Кроме того, у 11/100 пациенток, вошедших в выборку, диагностирован висцеральный криз в соответствии с критериями ABC3. При этом конверсия подтипа присутствовала в 6/11 случаев, а дискордантность – в 8/11.

У 41 (41%) пациента выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие соматических мутаций в гене *PIK3CA*. Всем пациенткам моложе 60 лет, число которых составило 42, выполнен анализ крови на наличие мутации в генах *BRCA1/2* методом полимеразной цепной реакции. При отсутствии выявленной мутации исследование повторяли методом NGS.

Анализ частоты дискордантности на основании исследования парных биоптатов. По нашим данным дискордантность результатов ИГХ-исследования между первичной опухолью до лечения и рецидивными/метастатическими очагами выявлена в 57% случаев, из них 37 случаев сопровождались сменой подтипа опухоли, 20 случаев – утратой/приобретением ИГХ-параметров, не приводящим к конверсии.

Как видно из табл. 2, дискордантность представлена преимущественно утратой экспрессии как ЭР, так и ПР.

При этом самым частым изменением оказалась потеря ПР, которую наблюдали в 76% случаев (43/57). В 11/57 случаях (19%) отмечали потерю как ПР, так и ЭР, что привело к конверсии ИГХ-подтипа в трижды негативный. В остальных 3 случаях дискордантности связывали с приобретением опухолью гиперэкспрессии рецепторов HER2neu при неизменной экспрессии ЭР и ПР, что привело к конверсии в люминальный В HER2-позитивный РМЖ.

Дискордантность значений индекса Ki-67 выявлена у 32% пациенток (N=18/57), она сопровождалась приобретением высокого индекса пролиферации (>30%) в 15/57 (26%) случаях или потерей высокого индекса пролиферации у 3/57 (5%) пациенток.

Выявление дискордантности по результатам ИГХ-исследования привело к смене лечебной тактики в 48% случаев (27/57). При этом эндокрилотерапию заменили на ХТ у 24 пациенток, добавили антиHER2-таргетную терапию 3 пациенткам.

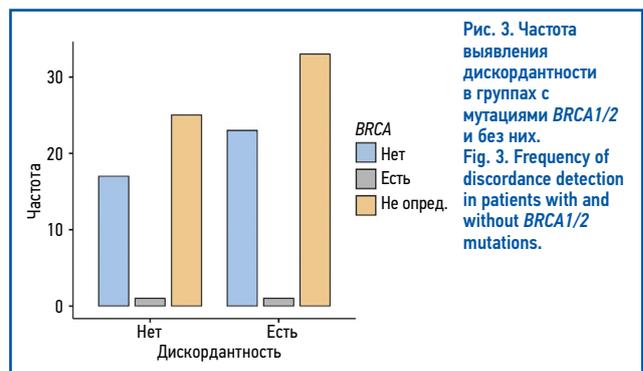
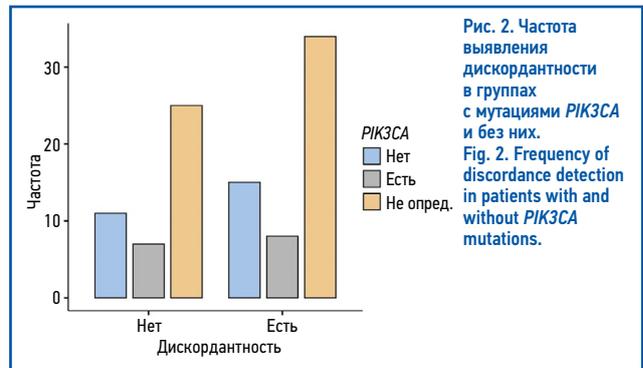
Учитывая биологические различия опухолей пациенток разных возрастных групп, сравнили частоту дискордантности у больных молодого и среднего возраста с частотой ее выявления у лиц пожилого и старческого возраста.

Таблица 1. Общая характеристика пациенток, N=100
Table 1. General characteristics of patients, N=100

Характеристика	Число пациенток	
Стадия	I	21
	II	43
	III	36
Гистологический тип	Дольковый	10
	Протоковый	90
ИГХ-подтип	Люминальный А	43
	Люминальный В	57
Степень дифференцировки	G1	10
	G2	69
	G3	21
Висцеральные метастазы	Есть	36
	Нет	64
Мутация PIK3CA в опухоли	Есть	15
	Нет	26
	Не опред.	59
Мутация BRCA1/2 в крови	Есть	2
	Нет	40
	Не опред.	58
Гормонорезистентность	Первичная	36
	Вторичная	41
	Гормоночувствительные	23
Предшествующая ХТ	Да	54
	Нет	46
Предшествующая ЛТ	Да	74
	Нет	26
Предшествующая ГТ	Блокаторы ЭР	53
	Ингибиторы ароматазы	47

Таблица 2. Типы дискордантности (N=57)
Table 2. Types of discordance (N=57)

Показатель	Приобретение	Утрата
ЭР	0	11/57 (19%)
ПР	0	43/57 (76%)
HER2neu	3/57 (5%)	0
Ki-67>30%	15/57 (26%)	3/57 (5%)



Среди молодых пациенток дискордантность выявлена у 63% (10/16), среди пациенток среднего возраста – у 57% (21/37), среди пожилых – у 54% (21/39), у пациенток старческого возраста – в 63% (5/8) случаев. При этом статистически значимых различий в этих возрастных группах согласно тесту Фишера не выявлено ($F=0,146$; $p=0,932$).

Проанализировано число случаев дискордантности в группах с высокой (G1), промежуточной (G2) и низкой (G3) степенью дифференцировки опухолей. При этом дискордантность отмечали в группе G1 в 30% случаев (3/10), в группе G2 в 61% случаев (42/69), а в группе G3 в 57% случаев (12/21). Однако тест Фишера статистически значимой взаимосвязи между степенью дифференцировки опухоли и частотой дискордантности не показал ($F=1,70$; $p=0,187$).

Исследована взаимосвязь между наличием дискордантности и появлением висцерального метастазирования. Висцеральные метастазы диагностированы у 36% пациенток (36/100). Дискордантность в группе с висцеральными метастазами выявлена у 50% (18/36), в группе без висцеральных метастазов она определена у 61% (39/64). Такая разница в частоте дискордантности в 2 группах статистически незначима ($F=1,91$; $p=0,154$).

На рис. 2 и 3 представлено число случаев дискордантности в группах с мутациями PIK3CA и BRCA и без мутаций.

Среди пациенток, обследованных на мутацию PIK3CA (N=41), в группе пациенток с дискордантностью частота данной мутации составила 35% (8/23) против 39% (7/18) в группе пациенток со стабильной опухолью. Однако такая разница статистически незначима ($F=2,89$; $p=0,716$). Среди пациенток, обследованных на мутации в генах BRCA1/2 (N=42), в группе

Рис. 4. Результаты корреляционного анализа.
Fig. 4. Results of correlation analysis.



пациенток с дискордантностью частота данной мутации составила 42% (1/24) против 56% (1/18) в группе пациенток со стабильной опухолью. Разница статистически незначима ($F=2,06$; $p=0,559$).

По результатам однофакторного анализа методом логистической регрессии выявлена статистически значимая разница отношений шансов (ОШ) дискордантности в группе пациенток,

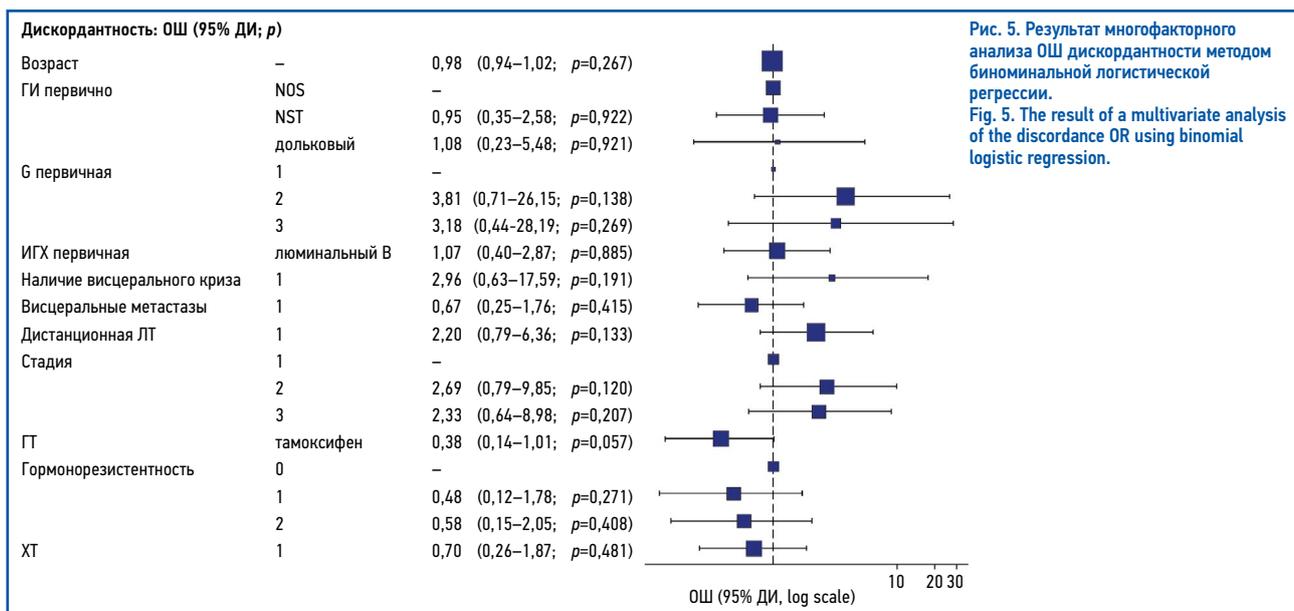


Рис. 5. Результат многофакторного анализа ОШ дискордантности методом биномиальной логистической регрессии.
Fig. 5. The result of a multivariate analysis of the discordance OR using binomial logistic regression.

получавших в качестве адъювантного лечения тамоксифен, и тех, кто получал ингибиторы ароматазы [ОШ_{crude}=0,42 (95% ДИ 0,18–0,94); p=0,037]. Однако при многофакторном анализе такая связь оказалась статистически незначимой [ОШ=0,38 (95% ДИ 0,14–1,01); p=0,057].

При корреляционном анализе (рис. 4) между дискордантностью и конверсией выявлена корреляционная связь средней силы, поэтому для многофакторного анализа созданы 2 отдельные регрессионные модели.

Результаты многофакторного анализа данных методом биномиальной логистической регрессии представлены на рис. 5. Статистически значимого влияния изученных факторов на шансы выявления дискордантности не обнаружено.

Анализ частоты конверсии на основании исследования парных биоптатов. Конверсия подтипа опухоли наблюдалась в 37 (37%) случаях. Как представлено в табл. 3, наиболее нестабильным проявил себя люминальный А-подтип. Так, в 54% (20/37) случаев он перешел в люминальный В-подтип.

При этом в 79% (29/37) случаях конверсия негативная (утрата ЭР/ПР) и лишь в 8% (3/37) случаях позитивная (приобретение рецепторов HER2), 65% конверсий (24/37) связано с увеличением уровня Ki-67 в ребиоптате, в 27% (10/37) случаев отмечено снижение уровня Ki-67 в процессе лечения.

Среди молодых пациенток конверсия выявлена у 22% (8/37), среди средневозрастных у 35% (13/37), среди пожилых у 38% (14/37), среди пациенток старческого возраста у 5% (2/37). При этом статистически значимых различий в данных возрастных группах согласно тесту Фишера не выявлено (F=0,563; p=0,641).

В группе с высокой степенью дифференцировки (G1) конверсия наблюдалась в группе G1 в 20% случаев (2/10), в группе G2 – в 39% случаев (27/69), а в группе G3 – в 38% случаев (8/21). Однако при проведении теста Фишера статистически значимой взаимосвязи между степенью дифференцировки опухоли и частотой конверсии не обнаружено (F=0,681; p=0,508).

Проанализирована взаимосвязь между наличием конверсии и появлением висцерального метастазирования. Конверсия в группе с висцеральными метастазами (N=36) выявлена у 36% (13/36), в группе без висцеральных метастазов (N=64) – у 38% (24/64). Такая разница в частоте конверсии в двух группах статистически незначима (F=3,75; p=0,027), таким образом, конверсия не определяет частоту висцерального метастазирования.

По результатам дисперсионного однофакторного анализа не выявлено статистически значимого влияния на частоту конверсий наличия мутации в гене PIK3CA (F=0,915; p=0,404) и в генах BRCA1/2 (F=0,661; p=0,519).

Результаты однофакторного анализа ОШ конверсии представлены в табл. 4. По результатам анализа не отмечено

Таблица 3. Виды конверсий (N=37)
Table 3. Types of conversions (N=37)

Приобретенный	Люминальный А	Люминальный В	Люминальный В HER2 3+	Трижды негативный
Исходный				
люминальный А	×	20/37 (54%)	3/37 (8%)	5/37 (14%)
люминальный В	3/37 (8%)	×	0	6/37 (16%)

статистически значимого влияния изучаемых факторов на шансы конверсии.

По результатам многофакторного анализа методом логистической регрессии (результаты представлены на рис. 6) шансы конверсии значимо меньше при люминальном В-подтипе (на 70% меньше, чем при люминальном А) [ОШ_{lumA/lumB}=0,30 (95% ДИ 0,10–0,80); p=0,018], а адъювантная ГТ препаратом тамоксифен ассоциирована со снижением шансов конверсии на 79% при сравнении с адъювантным лечением ингибиторами ароматазы [ОШ_{IA/TAM}=0,29 (95% ДИ 0,10–0,82); p=0,024].

Обсуждение

Частота выявления дискордантности и конверсии подтипа при люминальном РМЖ в нашем исследовании сопоставима с данными литературы для РМЖ в целом [8].

Нумерически значительно большая встречаемость дискордантности при отсутствии драйверных мутаций PIK3CA (65% против 61%), BRCA1/2 (58% против 44%) в опухоли, по всей видимости, объясняется различными механизмами канцерогенеза. Опухоли с драйверными мутациями генетически более стабильны и однородны, в то время как развитие диких типов опухолей сопровождается накоплением большого числа пассажирских мутаций, образованием новых клеточных клонов и вследствие этого более частой сменой иммунотипа [11].

При этом статистически значимой взаимосвязи по результатам нашего исследования не выявлено. Данный результат может быть связан с малым объемом выборки и низким охватом молекулярно-генетическим исследованием (выполнено у 43% пациенток).

В исследовании не получено статистической значимости при проведении однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа в частоте развития дискордантности в зависимости от возраста, гистологического и ИГХ-подтипа,

Таблица 4. Однофакторный регрессионный анализ ОШ конверсии
Table 4. Univariate regression analysis of conversion OR

Переменные	ОШ нескорректированное (95% ДИ)
Возраст	0,97 (0,94–1,00; p=0,077)
Гистологический тип первичной опухоли (NST)	1,83 (0,77–4,46; p=0,172)
Гистологический тип первичной опухоли (дольковый)	1,59 (0,36–6,54; p=0,523)
Степень дифференцировки первичной опухоли G2/G1	2,57 (0,59–17,90; p=0,254)
Степень дифференцировки первичной опухоли G3/G1	2,46 (0,46–19,12; p=0,322)
ИГХ-подтип первичной опухоли (люминальный В / люминальный А)	0,44 (0,19–1,00; p=0,051)
Наличие висцерального криза	2,25 (0,63–8,36; p=0,210)
Наличие висцеральных метастазов	0,94 (0,40–2,19; p=0,890)
Лучевая терапия в анамнезе	1,85 (0,72–5,23; p=0,220)
Стадия опухоли при выявлении (II/I)	0,79 (0,27–2,32; p=0,664)
Стадия опухоли при выявлении (III/I)	0,67 (0,22–2,04; p=0,473)
ГТ (тамоксифен / ингибиторы ароматазы)	0,54 (0,23–1,21; p=0,136)
Гормонорезистентность (первичная/отсутствие)	1,06 (0,36–3,25; p=0,917)
Гормонорезистентность (вторичная/отсутствие)	1,20 (0,42–3,58; p=0,737)
Наличие ХТ в анамнезе	0,71 (0,31–1,61; p=0,411)

степени дифференцировки опухоли, наличия/отсутствия висцерального метастазирования, наличия/отсутствия мутаций в генах *PIK3CA/BRCA1/2*, гормонорезистентности, предшествующей ХТ и ЛТ. Это определяет необходимость дальнейшего поиска причин смены ИГХ-характеристик опухоли путем выполнения молекулярно-генетических исследований ребиоптатов для определенного «внутреннего подтипа». Известно, что такие факторы, как мутации в генах *FGFR*, *TP53*, *CCND1*, *ESR1*, *PTEN*, *Rb1* и микроокружение опухоли, в более значимой степени определяют гетерогенность опухоли [11].

Кроме того, необходимо дальнейшее изучение природы внутриопухолевой гетерогенности люминального РМЖ на основании определения «внутренних подтипов опухоли» молекулярно-генетическими методами.

Определение подтипа опухоли только на основании ИГХ-метода – существенное ограничение выполненного нами исследования гетерогенности с помощью парных биоптатов.

Важный результат нашего исследования – факт смены лечебной тактики у 48% пациенток. По данным других исследователей смена лечебной тактики на основании результатов повторной биопсии происходит у 14% пациенток [6]. Такое различие может быть связано с тем, что наше исследование имело проспективный компонент, а также указывает на важность выполнения ребиопсий группе больных люминальным РМЖ. Особенное значение это имеет при подборе патогенетической терапии при выявлении HER2-положительного статуса или отмене ГТ при полной негативной конверсии опухоли в трижды негативный подтип.

Заключение

Выполнение ребиопсий при люминальном РМЖ имеет важное клиническое значение: позволяет выявить дискордантность ИГХ-характеристик у 57% (57/100) и конверсию подтипа опухоли на фоне лечения у 37% (37/100) пациенток, что приводит к смене лечебной тактики более чем в 1/3 случаев (48%, 27/57).

Факторы риска конверсии ИГХ-подтипа – люминальный А-подтип первичной опухоли и адъювантная ГТ препаратами из группы ингибиторов ароматазы. Для такой категории пациенток необходимо выполнение ребиопсии: это позволяет индивидуализировать дальнейшее противоопухолевое лечение.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

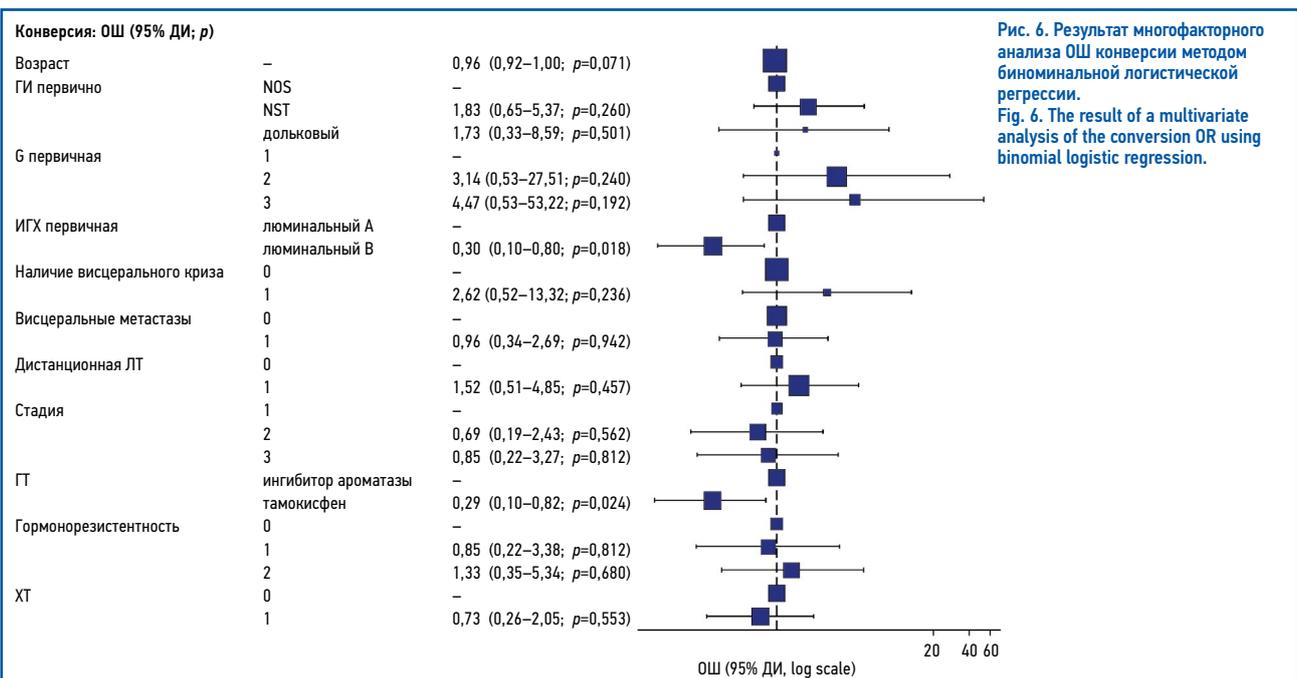


Рис. 6. Результат многофакторного анализа ОШ конверсии методом биномиальной логистической регрессии.
Fig. 6. The result of a multivariate analysis of the conversion OR using binomial logistic regression.

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 23-75-01056.

Funding source. The work was supported by the Russian Science Foundation grant 23-75-01056.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI:10.3322/caac.21834
- Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В., и др. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023;19(3):16–24 [Merabishvili VM, Semiglazov VF, Komiakhov AV, et al. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2023;19(3):16–24 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24
- Герашенко Т.С. Внутриопухлевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы и ее связь с экспрессией генов лекарственной устойчивости: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2017; с. 13–4 [Gerashchenko TS. Vnutriopukholevaia morfologicheskaja geterogennost raka molochnoi zhelezy i ee svyaz s ekspressiei genov lekarstvennoi ustoychivosti : dis. kand. med. nauk. Tomsk, 2017; p. 13–4 (in Russian)]. EDN: ISGLOV
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(5):331–57. DOI:10.6004/jnccn.2024.0035
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли.* 2023;(13):157–200 [Tiuliandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu raka molochnoi zhelezy. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast 1. Zlokachestvennyye opukholi.* 2023;(13):157–200 (in Russian)].
- Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):587–92. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1156. DOI:10.1200/JCO.2010.33.5232
- Diana A, Carliano F, Buono G, et al. Prognostic Relevance of Progesterone Receptor Levels in Early Luminal-Like HER2 Negative Breast Cancer Subtypes: A Retrospective Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:813462. DOI:10.3389/fonc.2022.813462
- Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer.* 2014;50(2):277–89. DOI:10.1016/j.ejca.2013.10.004
- Reed AEM, Kutasovi JR, Lakhani SR, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):12. DOI:10.1186/s13058-015-0519-x
- Табагуа Т.Т., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., и др. Клинико-морфологические особенности и лечение долькового рака молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2013;59(3):386–9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-i-lechenie-dolkovogo-raka-molochnoy-zhelezy>. Дата обращения 03.07.2024 [Clinical and morphological features and treatment for lobular breast cancer. *Voprosy onkologii.* 2013;59(3):386–9. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-i-lechenie-dolkovogo-raka-molochnoy-zhelezy>. Assessed: 03.07.2024 (in Russian)].
- Денисов Е.В. Внутриопухлевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы. Клинические и молекулярно-генетические особенности: дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2022 [Denisov EV. Vnutriopukholevaia morfologicheskaja geterogennost raka molochnoi zhelezy. Klinicheskie i molekuliarno-geneticheskie osobennosti : dis. d-ra biol. nauk. Saint Petersburg, 2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.12.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU