

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-50-53>

# Изменение фенотипа рака молочной железы в процессе лечения: обзор литературы

**М.С. Шведский<sup>1</sup>, Р.И. Тамразов<sup>1,2</sup>, Т.П. Шевлюкова<sup>1</sup>, Л.А. Бахова<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень; ул. Одесская, 54;<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32**Контакты:** Максим Сергеевич Шведский [Shvedsky99@gmail.com](mailto:Shvedsky99@gmail.com)

Представлен обзор литературы, затрагивающей вопрос изменения фенотипа рака молочной железы (РМЖ) в процессе лечения. В Российской Федерации РМЖ занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности женских онкологических заболеваний. Во многих ретроспективных исследованиях сообщалось об изменении экспрессии биомаркеров в хирургических образцах после проведенной неoadъювантной терапии. Изучение изменения биологических подтипов способно изменить подходы к терапии и способствовать увеличению показателей выживаемости у таких пациенток. На основании приведенных данных можно говорить о необходимости проведения повторных оценок биотипа опухоли в процессе лечения, что способствует оптимальному и персонализированному подходу к терапии РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, фенотип, молекулярно-биологический подтип, трансформация биотипа**Для цитирования:** Шведский М.С., Тамразов Р.И., Шевлюкова Т.П., Бахова Л.А. Изменение фенотипа рака молочной железы в процессе лечения: обзор литературы. Хирургия и онкология 2023;13(4):50–3.DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-50-53>

## Changing the phenotype of breast cancer in the process treatment: literature review

**M.S. Shvedsky<sup>1</sup>, R.I. Tamrazov<sup>1,2</sup>, T.P. Shevlyukova<sup>1</sup>, L.A. Bakhova<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;<sup>2</sup>The Medical Center "Medical City"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia**Contacts:** Maxim Sergeevich Shvedsky [Shvedsky99@gmail.com](mailto:Shvedsky99@gmail.com)

A review of the literature concerning the issue of changing the phenotype of breast cancer during treatment is presented. In the Russian Federation, breast cancer (breast cancer) occupies a leading position in the structure of morbidity and mortality of female oncological diseases. Many retrospective studies have reported changes in the expression of biomarkers in surgical samples after neoadjuvant therapy. The study of changes in biological subtypes can change approaches to therapy and contribute to an increase in survival rates in such patients. Based on these data, we can talk about the need for repeated assessments of the tumor biotype during treatment, which contributes to an optimal and personalized approach to breast cancer therapy.

**Keywords:** breast cancer, phenotype, molecular biological subtype, biotype transformation**For citation:** Shvedsky M.S., Tamrazov R.I., Shevlyukova T.P., Bakhova L.A. Changing the phenotype of breast cancer in the process treatment: literature review. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2023;13(4):50–3. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-4-50-53>

### Введение

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди женщин, являясь при этом наиболее изученным в онкологической практике [1]. По данным Международного агентства

по изучению рака, доля РМЖ среди всех злокачественных опухолей в женской популяции составляет 22 %. На протяжении последнего десятилетия ежегодно отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ [2].

Для выбора тактики комплексного лечения РМЖ помимо гистологического исследования необходимо

проводить иммуногистохимическую (ИГХ) оценку экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), прогестерона (РП), индекса пролиферации Ki-67, а также белка HER2/нео. В связи с этим большое распространение получила молекулярно-генетическая классификация РМЖ. Выделяемые в ней подтипы различаются по биологическим характеристикам, в том числе по уровню экспрессии генов, чувствительности к химиотерапии, прогнозу и характеру метастазирования [3]. Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, охватывающим более 20 гистологических и по меньшей мере 4 суррогатных молекулярно-биологических подтипа (люминальные А и В, HER2-положительный и трижды негативный варианты) [4].

Все больше исследований сообщают об изменении гормональных рецепторов (ГР), Ki-67 и экспрессии HER2 при локальном рецидиве, метастатическом поражении или после проведенной неоадьювантной терапии (НАТ) [4]. Однако несоответствие фенотипов не является частым в повседневной практике, а их сопоставление с первичной опухолью (до и после неоадьювантной химиотерапии) считается малоисследованной областью и требует затрат ресурсов организации. Это приводит к тому, что повторное ИГХ-исследование обычно остается за рамками рутинного исследования [5].

В эру персонализированного подхода к терапии РМЖ [6] смена фенотипа в рецидивной опухоли является более важным биологическим индикатором прогноза, чем ИГХ-статус первичной опухоли [7]. Смена фенотипа остается недостаточно изученным феноменом и часто интерпретируется как свидетельство изменения биологии РМЖ на фоне терапии, проявлением ее гетерогенности. Это диктует необходимость изменения схемы лечения в зависимости от нового биотипа опухоли.

Из этого следует закономерный вывод о том, что рецидивные, метастатические опухоли, а также опухоли после проведенной НАТ могут отличаться от первичной опухоли.

**Роль неоадьювантной терапии в изменении биотипа.** НАТ стала частью стандартного лечения больных местно-распространенным РМЖ [8]. Помимо снижения опухолевой нагрузки и, таким образом, возможности более щадящего подхода в виде консервативной хирургии молочной железы НАТ предоставляет уникальную возможность оценить эффективность проводимой терапии, которую можно оценить с помощью неинвазивных и инвазивных методов после завершения лечения. Основным методом является гистологическое исследование ткани молочной железы и лимфатических узлов, которые удаляются хирургическим путем после НАТ [9].

Во многих ретроспективных исследованиях сообщалось об изменениях экспрессии биомаркеров в хирургических образцах после проведения НАТ [10].

Основные изменения соответствуют расхождению в экспрессии РЭ, РП и статусе HER2 [11]. Большинство из этих исследований указывают на необходимость определения их экспрессии, обосновывая важность не только в оценке ответа опухоли на лечение, но и в корректировке терапии в соответствии с этими изменениями [12].

**Механизмы изменения биотипа опухоли.** РМЖ, как и любая другая опухоль, являясь гетерогенной по клеточному составу, характеризуется различными по скорости роста кариотипом, иммуногенностью, наличием или отсутствием РЭ/РП, синтезом опухолеассоциированных белков, а следовательно, различными по чувствительности к лекарственной и лучевой терапии субпопуляциями клеток [14]. Опухоль, взаимодействуя с окружающими тканями и условиями среды, в том числе испытывая влияние гипоксии, лекарственного и гормонального воздействия, способна претерпевать генетические изменения [15]. Таким образом, в результате комбинированного лечения погибает тот пул клеток, на который оказывает наибольший эффект проведенная терапия.

Сообщалось, что первичная химиотерапия преимущественно убивает недифференцированные РЭ/РП-отрицательные или HER2-положительные [16] опухолевые клетки, таким образом, в значительной степени оставляя РЭ/РП-положительные или HER2-отрицательные опухолевые клетки.

С другой стороны, переход от положительных к отрицательным ГР после проведенной лекарственной терапии может объясняться снижением уровня циркулирующих гормонов путем подавления функции яичников и надпочечников, что может изменить статус ГР остаточных опухолей с положительного на отрицательный после НАТ [17].

К примеру, установлено, что полихимиотерапия с антрациклинсодержащими схемами оказывает наибольший эффект на низкодифференцированные клетки опухоли [18]. Чаще всего это базальный (трижды негативный) или молекулярно-генетический HER2-подтип опухоли. Чувствительность к химиотерапии у разных клонов отличается. Опухолевые клетки, которые являются ГР (–), более чувствительны к химиотерапии, чем опухоли ГР (+), а клетки ГР (+), известные как нечувствительные опухолевые клетки, остаются как часть остаточного заболевания после НАТ [19]. Соответственно, после полихимиотерапии низкодифференцированный пул клеток (РЭ–, РП–) становится меньшим относительно высокодифференцированных клеток. Опухоль преимущественно становится гормоноположительной высокодифференцированной, а значит, более чувствительной к гормонотерапии. Данный пример представляет геномную неустойчивость, которая неизбежно затрагивает и иммунофенотип рецидивной опухоли, нередко отличающийся от такового первичной опухоли РМЖ.

Аналогичным образом опухолевые клетки с высокой экспрессией HER2 с большей вероятностью элиминируются при проведении таргетной терапии и, соответственно, утрачивают свой рецепторный статус ( $n = 33$ ; 14,5 %) [6].

Другим объяснением изменения статуса рецептора является гетерогенность опухоли в местах взятия биопсии, что обуславливает наличие нескольких отличающихся клонов с различными фенотипами в пределах одной опухоли [20]. В пределах одной и той же опухоли некоторые клоны являются ГР(+), в то время как другие – ГР(–). Аналогичным образом клетки с положительной экспрессией HER2 также распределены неравномерно внутри опухоли.

#### Влияние изменения фенотипа опухоли на прогноз.

В ретроспективном исследовании [21] было показано, что пациенты, у которых наблюдалось изменение ГР с положительного на отрицательный в остаточных опухолях после НАТ, имели достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкую 5-летнюю безрецидивную (78 %) и общую выживаемость (81 %) по сравнению с пациентами со стабильным ГР (+) (88 и 92 %) или с обратным преобразованием ГР (–) на ГР (+) (85 и 83 %) [23].

В проспективном исследовании [22] показано достоверное различие ( $p = 0,003$ ) в 5-летней безрецидивной выживаемости, которая составила 50 % у пациентов с отрицательным статусом рецептора HER2 после проведенной НАТ (до этого был положительный статус) и 70 % у пациентов без изменения статуса рецептора HER2.

Авторы ретроспективного исследования показали, что пациенты с низким уровнем Ki-67 ( $\leq 20$  %) после НАТ имели достоверно ( $p = 0,042$  и  $p = 0,037$ ) выше показатели безрецидивной (87 %) и общей выжива-

емости (85 %) по сравнению с теми, у кого был высокий уровень Ki67 (68 и 66 %, соответственно) [21].

#### Заключение

Несмотря на появление новых диагностических методик, ИГХ-анализ остается простым, быстрым, удобным в применении и относительно недорогим методом исследования.

Оценка изменений, претерпеваемых антигенным комплексом опухолевой клетки под действием соответствующей индукционной терапии, представляется чрезвычайно важной для определения дальнейшей тактики лечения в зависимости от подтипа опухоли.

В совокупности результаты исследований указывают на то, что частота изменений в рецепторном статусе РЭ, РП и HER2 в результате НАТ достаточно высока (10–50 %) и ее нельзя игнорировать, так как данные изменения могут приводить к корректировке режима адъювантной терапии, но необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической пользы этих изменений.

Все это указывает на необходимость анализа изменений молекулярно-биологических характеристик в первичном, рецидивных и метастатических очагах, а также остаточной опухоли после неoadъювантного лекарственного лечения с использованием суррогатных биомаркеров для оптимизации и индивидуализации лечения, что способствует повышению выживаемости больных РМЖ. Резектабельные опухоли должны быть исследованы после повторного оперативного вмешательства, нерезектабельные – подвергаться трепанобиопсии или эксцизионной биопсии с последующим гистологическим, а также ИГХ-исследованием рецидивной опухоли.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Тамразов Р.И., Гайсина Е.А., Царев О.Н. и др. Клинико-диагностические возможности биопсии сигнального лимфатического узла у больных раком молочной железы в условиях ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». Медицинская наука и образование Урала 2022;112(4):149–51. DOI: 10.36361/18148999\_2022\_23\_4\_149  
Tamrazov R.I., Gaisina E.A., Tsarev O.N. et al. Clinical and diagnostic capabilities of biopsy sentinel lymph node in patients with breast cancer in sahi “Multifield clinical medical center “Medical city”. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical science and education of Ural 2022;112(4):149–51. (In Russ.). DOI: 10.36361/18148999\_2022\_23\_4\_149
2. Rey-Vargas L., Mejia-Henao J.C., Sanabria-Salas M.C. et al. Effect of neoadjuvant therapy on breast cancer biomarker profile. BMC Cancer 2020;20(1):675. DOI: 10.1186/s12885-020-07179-4
3. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G. et al. Residual disease characterization working group of the breast international group-north American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Mod Pathol 2015;28(9):1185–201. DOI: 10.1038/modpathol.2015.74
4. Алексеенко А.А., Лялькин С.А., Сивак Л.А. Влияние экспрессии рецепторов андрогенов на эффективность химиотерапии у больных на метастатический трижды негативный рак молочной железы. Велес 2020;1–1(79):52–9.  
Alekseenko A., Lalkin S., Syvak L. Clinical significance of androgen receptor expression in metastatic triple negative breast cancer. Veles 2020;1–1(79):52–9.
5. Jin X., Jiang Y.Z., Chen S. et al. Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a prospective observational study. Oncotarget 2015;6(11):9600–11. PMID: 25826079. DOI: 10.18632/oncotarget.3292
6. Ignatov T., Gorbunov F., Eggemann H. et al. Loss of HER2 after HER2-targeted treatment. Breast Cancer Res Treat 2019;175(2):401–8. PMID: 30806922. DOI: 10.1007/s10549-019-05173-4
7. Wu Y.T., Li X., Lu L.J. et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on the expression of hormone receptors and Ki67 in Chinese breast cancer patients: a retrospective study of 525 patients. J Biomed Res 2018;32(3):191–7. DOI: 10.7555/JBR.32.20170059
8. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2022;12:155–97.

- Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Zlokachestvennye opuholi: prakticheskie rekomendacii RUSSCO = Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2* 2022;12:155–97. (In Russ.).
9. Yang L., Zhong X., Pu T. et al. Clinical significance and prognostic value of receptor conversion in hormone receptor positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):51. DOI: 10.1186/s12957-018-1332-7
10. Ahn S., Kim H.J., Kim M. et al. Negative conversion of progesterone receptor status after primary systemic therapy is associated with poor clinical outcome in patients with breast cancer. *Cancer Res Treat* 2018;50(4):1418–32. DOI: 10.4143/crt.2017.552
11. De La Cruz L.M., Harhay M.O., Zhang P. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer subtype: Does subtype change and, if so, how: IHC profile and neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018;25(12):3535–40. DOI: 10.1245/s10434-018-6608-1
12. Robertson S., Rönnlund C., de Boniface J. et al. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):795–805. DOI: 10.1007/s10549-018-05119-2
13. Meattini I., Bicchieri G., Saieva C. Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: Single-institution experience and review of published literature. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(4):642–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.025
14. Vemuru S., Huang J., Colborn K. et al. Clinical implications of receptor conversions in breast cancer patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2023;200(2):247–56. DOI: 10.1007/s10549-023-06978-0
15. Silva D.J., Miranda G., Mesquita A. Clinical relevance of receptor conversion in metastatic breast cancer: Case report. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(23):e29136. DOI: 10.1097/MD.00000000000029136
16. Long M., You C., Song Q. et al. Biomarker alteration after neoadjuvant endocrine therapy or chemotherapy in estrogen receptor-positive breast cancer. *Life (Basel)* 2022;13(1):74. DOI: 10.3390/life13010074
17. Андреевская И.И., Плехов В.Н., Вертякин С.В. и др. Динамика изменения HER2 neu при метастазировании рака молочной железы в легкие. *Исследования и практика в медицине* 2017;4(S2):22. Andreyashkina I.I., Plokhov V.N., Vertyankin V.S. et al. To assess dynamic changes in HER2 neu in metastasis of breast cancer to the lungs. *Issledovaniya i praktika v medicine = Research'n practical medicine journal* 2017;4(S2):22. (In Russ.).
18. Седаков И.Е., Поминчук Д.В., Смирнов В.Н. и др. Изменение биологических свойств опухоли местно-распространенного рака молочной железы на фоне проведения неoadъювантного лечения. *Новообразование* 2016;15(2):50–3. Sedakov I.E., Pominchuk D.V., Smirnov V.N. et al. Changing of the biological tumor properties of the locally advanced breast cancer with neoadjuvant treatment. *Novoobrazovanie = Neoplasm* 2016;15(2):50–3. (In Russ.).
19. Башлык В.О., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С. и др. Смена фенотипа рака молочной железы (ER, PR, HER2) после неoadъювантного лечения. *Медицинский совет* 2018;(1):146–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-146-149 Bashlyk V.O., Kudaibergenova A.G., Artemyeva A.S. et al. Breast cancer biomarker (ER, PR, HER2) changes in the phenotype after neoadjuvant treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2018;(1):146–9. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-146-149
20. Дергунова Ю.А., Родионов В.В., Михалева Л.М. и др. Корреляция молекулярно-биологического подтипа первичной опухоли и регионарных метастазов у пациенток с раком молочной железы. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2020;9(2):33–9. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.33-39 Dergunova Yu.A., Rodionov V.V., Mikhaleva L.M. et al. Correlation of the molecular biological subtype of primary tumor and regional metastases in breast cancer patients. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology* 2020;9(2):33–9. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.33-39
21. Chen Y., Liu X., Yu K. et al. Impact of hormone receptor, HER2, and Ki-67 status conversions on survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a retrospective study. *Annals of translational medicine* 2022;10(2):93. DOI: 10.21037/atm-21-6924
22. Tural D., Karaca M., Zirtiloglu A. et al. Receptor discordances after neoadjuvant chemotherapy and their effects on survival. *Journal of BUON* 2019;24(1):20–5. PMID: 30941947
23. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену клетками РМЖ при региональном метастазировании. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2016;24(S2):90–1. Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Changes in the level of expression of estrogen receptors by breast cancer cells during regional metastasis. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian medical biological herald* 2016;24(S2):90–1. (In Russ.).

**Вклад авторов**

М.С. Шведский: написание статьи;

Р.И. Тамразов: концепция и дизайн исследования;

Т.П. Шевлюкова, Л.А. Бахова: редактирование статьи.

**Authors' contributions**

M.S. Shvedsky: writing the article;

R.I. Tamrazov: study concept and design;

T.P. Shevlyukova, L.A. Bakhova: editing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.С. Шведский / M.S. Shvedsky: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

Р.И. Тамразов / R.I. Tamrazov: <https://orcid.org/0000-0001-6630-4654>

Т.П. Шевлюкова / T.P. Shevlyukova: <https://orcid.org/0000-0002-7019-6630>

Л.А. Бахова / L.A. Bakhova: <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.08.2023. Принята к публикации: 20.10.2023. Опубликовано онлайн: 28.12.2023.

Article submitted: 20.08.2023. Accepted for publication: 20.10.2023. Published online: 28.12.2023