



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

Гетерогенность рака молочной железы и ее клиническое значение

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Heterogeneity of Breast Cancer and Its Clinical Significance

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncology Dispensary», St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Гетерогенность опухоли представляет собой совокупность различных биологических характеристик, присущих отдельным группам клеток в пределах одного новообразования. Ввиду высокой гетерогенности люминального рака молочной железы, противоопухолевая терапия может изменять структуру клетки, а также воздействовать на селективный отбор уже существующего клона клеток, чаще более агрессивного и устойчивого к противоопухолевому лечению, но не широко представленного в первичной опухоли. Выявление изменений иммуногистохимического подтипа рака молочной железы может иметь большое прогностическое и предиктивное значение и является важным для понимания механизмов резистентности опухоли к лечению.

Цель. Оценить влияние дискордантности иммуногистохимических характеристик между первичной опухолью и метастазом (рецидивом) и конверсии иммуногистохимического подтипа опухоли на безрецидивную выживаемость.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (главный врач, д-р мед. наук, проф. Э.Э. Топузов) авторами статьи ретроспективно-проспективно проанализированы случаи местного рецидива и/или диссеминации люминального рака молочной железы, выявленные с 2019 по 2024 г. Всем пациентам была выполнена гистологическая верификация первичной опухоли до начала лекарственного лечения и биопсия рецидивного/метастатического очага. Парные биоптаты подвергнуты гистологическому и иммуногистохимическому исследованию с определением суррогатных подтипов опухолей. Авторами была выполнена оценка показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия *дискордантности* иммуногистохимических характеристик, наличия *конверсии* иммуногистохимического подтипа.

Результаты. В исследование включено 100 пациентов. Авторами подтверждены изменения иммунофенотипа опухоли (дискордантность между парными биоптатами) вследствие внутриопухолевой гетерогенности рака молочной железы в 57 % случаев. Медианы безрецидивной выживаемости в группах с дискордантностью иммуногистохимических характеристик и без составили 36 (95 % ДИ 24–58) мес. против 48 (95 % ДИ 36–63), log rank p = 0,049. Значимое снижение рисков прогрессирования наблюдалось в группе пациентов, получавших в качестве адъювантной антигормональной терапии тамоксифен (HR 0,23 [95 % ДИ 0,13–0,41], p < 0,001).

Introduction. Tumor heterogeneity is a set of various biological characteristics inherent in individual groups of cells within a single neoplasm. Due to the high heterogeneity of luminal breast cancer (BC), anti-tumor therapy can alter the cell structure and also affect the selective selection of a pre-existing cell clone that is often more aggressive and resistant to anti-tumor treatment, but not widely represented in the primary tumor. Detection of changes in the immunohistochemical (IHC) subtype of BC can be of great prognostic and predictive value. The study of BC heterogeneity is also important for understanding the mechanisms of tumor resistance to treatment.

Aim. To assess the effect of discordance of IHC characteristics between the primary tumor and metastasis (recurrence) and IHC tumor subtype conversion on relapse-free survival (RFS).

Materials and Methods. Based on the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncology Dispensary» (Chief Physician, MD, Prof. E.E. Topuzov), the authors of the article retrospectively and prospectively analyzed cases of local recurrence and/or dissemination of luminal BC, identified from 2019 to 2024. All patients underwent histological verification of the primary tumor and biopsy of the recurrent/metastatic lesion prior to starting drug treatment. Paired biopsies were subjected to histological and IHC examination to determine surrogate tumor subtypes. The authors assessed RFS rates according to the presence of discordant IHC features and the presence of IHC subtype conversion.

Results. The study included 100 patients. The authors confirmed changes in tumor immunophenotype (discordance between paired biopsies) due to intratumoral heterogeneity of BC in 57 % of cases. Median RFS in the groups with and without IHC discordance was 36 (95 % CI 24–58) months vs 48 (95 % CI 36–63) months, log rank p = 0.049. A significant reduction in the risk of progression was observed in the group of patients who received tamoxifen as adjuvant antihormonal therapy (HR 0.23 [95 % CI 0.13–0.41], p < 0.001).

Выводы. Рак молочной железы является высокогетерогенным заболеванием, что подтверждает выявленная в исследовании дискордантность (57 % случаев) иммуногистохимических характеристик в парных биоптатах первичной опухоли до начала лечения и метастатических/ рецидивных очагов. Дискордантность иммуногистохимических характеристик ассоциирована с более низкой медианой безрецидивной выживаемости, вероятно, в связи с приобретением резистентности опухоли к антигормональной терапии.

Ключевые слова: гетерогенность; дискордантность; конверсия; рак молочной железы; люминальный А и В; иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Глузман М.И., Чистякова Е.А., Орлова Р.В., Раскин Г.А. Гетерогенность рака молочной железы и ее клиническое значение. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 623-631.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2265

✉ Контакты: Чистякова Елена Александровна, kecumvino@yandex.ru

Введение

Гетерогенность опухоли представляет собой совокупность различных биологических характеристик, присущих отдельным группам клеток в пределах одного новообразования [1]. Биологическая гетерогенность и клинически значимые различия по частоте трансформаций клеточного состава опухоли, по показателям выживаемости, объективному ответу на лечебные воздействия между люминальными подтипами рака молочной железы (РМЖ) изучены во многих работах [2, 3]. В последнее время аккумулируются свидетельства геномной и фенотипической эволюции между первичными и метастатическими опухолями молочной железы [4, 5].

В результате проведенного мета-анализа исследований с 2009 по 2021 гг., куда было включено 10 548 первичных опухолей и 763 метастаза,

Conclusion. BC is a highly heterogeneous disease, which is confirmed by the discordance (57 % of cases) of immunohistochemical characteristics in paired biopsies of the primary tumor before treatment and metastatic/recurrent foci identified in the study. IHC discordance is associated with a lower median RFS, probably due to the acquisition of tumor resistance to antihormonal therapy.

Keywords: heterogeneity; discordance; conversion; breast cancer; luminal A and B; immunohistochemical study

For Citation: Mark I. Gluzman, Elena A. Chistyakova, Rashida V. Orlova, Grigory A. Raskin. Heterogeneity of breast cancer and its clinical significance. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 623-631. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2265

были обнаружены различия в распределении внутренних подтипов (рис. 1). Более высокая частота HER2-обогащенных опухолей обнаруживалась в метастазах, по сравнению с первичными опухолями (18 % vs 6 %, $p < 0,001$), при этом пропорция люминального А подтипа наоборот была ниже в метастазах (34 % vs 54 %, $p < 0,001$). Соотношение люминального Б и базально-подобного подтипов в целом было сопоставимо [6]. Внутренние молекулярно-генетические подтипы вбирают в себя большую часть биологического разнообразия РМЖ, находя отражение в иммуногистохимических (ИГХ) подтипах и добавляя дополнительную прогностическую и предиктивную информацию к классическим клиническим и патоморфологическим параметрам (возраст, статус лимфатических узлов, размер опухоли, гистологический grade) как при раннем, так и при метастатическом процессе [7].

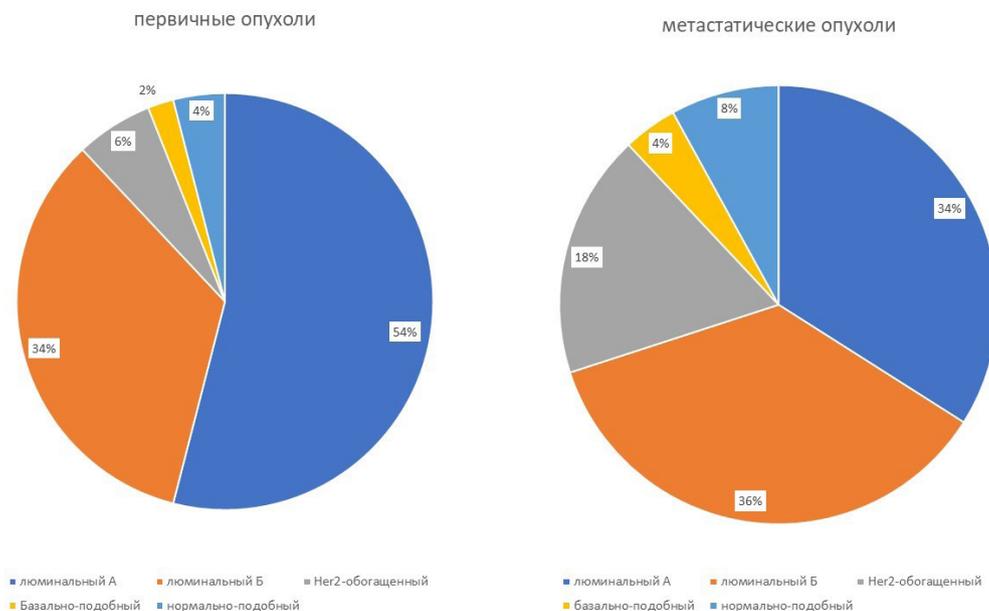


Рис. 1. Распределение подтипов PAM50 среди люминального HER2-негативного рака молочной железы (Cancer Treatment Reviews 2023 112.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102496)

Fig. 1. Distribution of PAM50 subtypes in luminal Her2-negative BC (Cancer Treatment Reviews 2023 112.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102496)

Также рядом исследователей было установлено, что «внутренний подтип опухоли» может не совпадать с данными ИГХ исследования, и имеет большое прогностическое и предиктивное значение. Так, среди определяемого с помощью ИГХ исследования трижды негативного РМЖ лишь 50–70 % являются базальноподобными опухолями, по результатам молекулярно-генетического исследования, а остальные являются люминальным А и В подтипами [3].

Нелюминальные (HER2-обогащенный и базально-подобный) подтипы характеризуются худшим прогнозом, меньшей чувствительностью к гормонотерапии, но при этом чаще отвечают на химиотерапию. Так, рядом авторов [8] установлено, что на фоне лечения ингибиторами ароматазы опухоли с HER2-обогащенным молекулярным подтипом имели статистически значимо меньшее время до рецидива чем люминальные подтипы (HR 2,14; 95 % ДИ 1,11–4,17; p = 0,022). В исследовании MONALEESA оценивалась выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне эндокринотерапии с добавлением ингибитора циклин-Д-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) Рибоциклиба в зависимости от молекулярного подтипа опухоли, по результатам теста PAM50 [9].

Связь между подтипами и ВБП была статистически значимой (p < 0,001). Риски прогрессирования заболевания для люминального В, HER2-обогащенного и базальноподобного подтипов были в 1,44, 2,31 и 3,96 раза выше, по сравнению с таковыми для люминального А соответственно. Все подтипы, за исключением базальноподобного, продемонстрировали значимый выигрыш в ВБП на фоне эндокринотера-

пии с ингибитором CDK4/6: HER2-обогащенный (HR 0,39; p < 0,0001), люминальный В (HR, 0,52; p < 0,0001), люминальный А (HR, 0,63; p = 0,0007). Пациенты с базальноподобным подтипом (n = 30) не получили пользы от антигормональной терапии и CDK4/6 ингибитора (HR 1,15; p = 0,77).

Биологическая гетерогенность в большинстве работ изучена на основании результатов исследования биоптата первичной опухоли до начала лекарственного лечения. В исследованиях подтверждается высокая значимость фенотипической и генотипической изменчивости опухоли в процессе лечения.

Однако механизмы этой изменчивости и роль гетерогенности в ней до сих пор остаются неясными, т. к. исследования, в которых гетерогенность оценивалась как в первичном биопсийном материале, так и в биологическом материале опухоли на фоне лечения, носят эпизодический характер и обладают крайне ограниченной выборкой. Цель исследования — оценить влияние дискордантности ИГХ-характеристик между первичной опухолью и метастазом (рецидивом) и конверсии ИГХ-подтипа опухоли на безрецидивную выживаемость (БРВ).

Материалы и методы

На базе СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (главный врач, д-р мед. наук, проф. Э.Э. Топузов) авторами статьи ретроспективно-проспективно проанализировано 100 случаев местного рецидива и/или диссеминации люминального РМЖ. Срез наблюдения составил 5 лет.

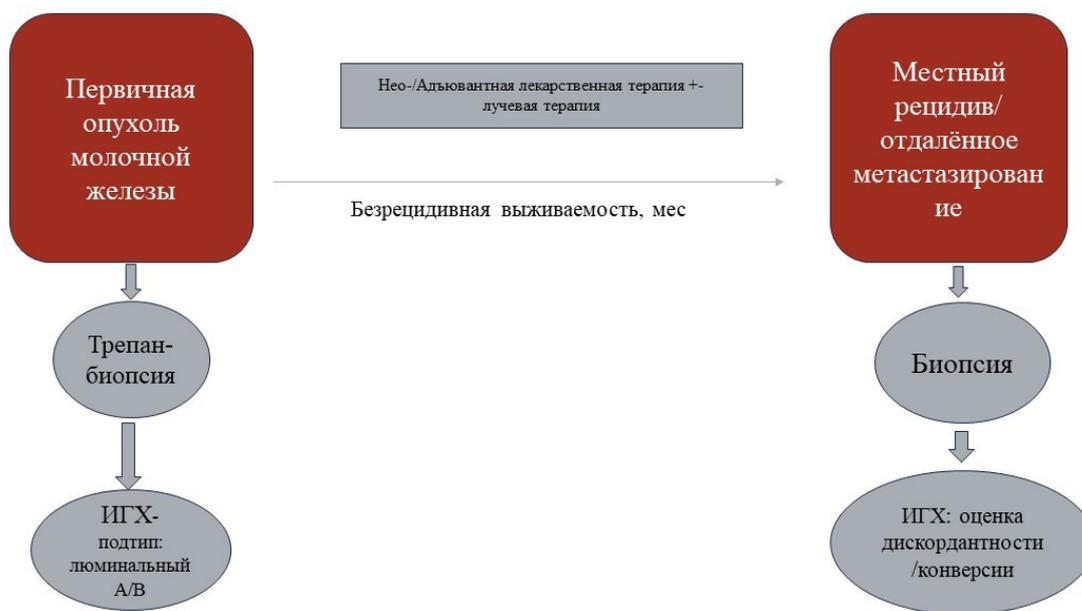


Рис. 2. Дизайн исследования
Fig. 2. Study design

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

Местный рецидив первичной опухоли и/или диссеминация заболевания, выявленные как на фоне адъювантной антигормональной терапии, так и после ее завершения.

Доступность для повторного исследования гистологического материала первичной опухоли до начала лекарственного лечения.

Доступность рецидивного/метастатического очага для гистологической верификации.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.

На первом этапе всем пациентам была 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 производилась оценка экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, к эпидермальному фактору роста (при выявлении промежуточного уровня экспрессии HER2neu выполнялась гибридация *in situ* методом FISH), а также определение индекса пролиферации (Ki-67). Помимо ИГХ исследования пациентам выполнен молекулярно-генетический анализ наличия мутаций BRCA1/2 и PIK3CA.

Дискордантность была определена авторами исследования как различие хотя бы по одному из иммуногистохимических параметров, при сравнении биоптата первичной опухоли до начала лекарственного лечения и биоптата рецидивной опухоли или метастаза.

Конверсия определена как частный случай дискордантности, сопровождающийся сменой суррогатного 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 авторами как утрата метастатическим/рецидивным очагом рецепторов, ранее экспрессируемых первичной опухолью.

Всего было выявлено 57 случаев *дискордантности* ИГХ-характеристик, из них 37 случаев со сменой подтипа опухоли (*конверсии*), 20 случаев с утратой/приобретением ИГХ-параметров, не приводящих к *конверсии*.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel.

Авторами была выполнена оценка показателей БРВ по Каплану – Майеру в зависимости от наличия *дискордантности*, наличия *конверсии*. В виду высокой неоднородности выборки нами так же проведен многофакторный анализ БРВ с помощью регрессионной модели Кокса с учетом влияния основных клинико-морфологических факторов (возраст пациента, степень дифференцировки опухоли, локализация метастазирования, ИГХ подтип опухоли, проведение химиотерапии, антигормональной терапии и лучевой терапии).

Статистическая обработка полученных данных произведена с помощью программы Jamovi.

Результаты

В исследование было включено 100 пациентов. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $57,6 \pm 13,2$ года (95 % ДИ 55,0–60,2).

Все пациенты получали адъювантную антигормональную терапию. В качестве адъювантного лечения пациенты получали блокаторы эстрогеновых рецепторов (53/100) и ингибиторы ароматазы (47/100). Также, по показаниям, части пациентов была проведена нео- или адъювантная химиотерапия (54/100), послеоперационный курс лучевой терапии (74/100).

Как видно из табл. 1, в выборке исследования ($n = 100$) преобладали пациенты с *дискордантностью* (57/100) ИГХ характеристик парных биоптатов, из них у 65 % (37/57) имела место *конверсия* подтипа, у остальных пациентов (43/100) результаты ИГХ исследования парных биоптатов были конкордантны, и опухоль не претерпевала изменений при прогрессировании/рецидиве.

Таблица 1. Результаты ИГХ парных биоптатов (Всего $n = 100$)

С дискордантностью ($n = 57$) 57/100	
с конверсией	без конверсии
37/57 (65 %)	20/57 (35 %)

Table 1. IHC results of paired biopsies (Total $n = 100$)

With discordance ($n = 57$) 57/100	
With conversion	Without conversion
37/57 (65 %)	20/57 (35 %)

В табл. 2 *дискордантность* представлена преимущественно утратой экспрессии как ЭР, так и ПР.

Таблица 2. Типы дискордантности (n = 57)

	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%)

Table 2. Types of discordance (n = 57)

	Acquisition	Loss of receptors
ER	0	11/57 (19 %)
PR	0	43/57 (76 %)
HER2neu	3/57 (5 %)	0
Ki-67 > 30 %	15/57 (26 %)	3/57 (5 %)

Самым частым изменением оказалась потеря прогестероновых рецепторов, которая наблюдалась в 76 % случаев (43/57). В 11/57 случаях (19 %) наблюдалась потеря как рецепторов к прогестерону, так и к эстрогену, что привело к конверсии ИГХ подтипа в трижды негативный. В остальных 3 случаях дискордантность была связана с приобретением опухолью рецепторов HER2neu при неизменной экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) и прогестероновых рецепторов (ПР), что привело к конверсии в люминальный В HER2-позитивный РМЖ. Дискордантность значений индекса Ki-67 была выявлена у 32 % пациентов (n = 18/57), она сопровождалась приобретением высокого индекса пролиферации (> 30 %) в 15/57 (26 %) случаях или потерей высокого индекса пролиферации у 3/57 (5 %) пациентов.

По данным анализа выживаемости по Каплану – Майеру (представлены на рис. 2), медиана БРВ в группе пациентов с дискордантностью (n = 57) ИГХ-характеристик между первичной опухолью и метастатическим/рецидивным очагом составила 36 (95 % ДИ 24–58) мес. против 48 (95 % ДИ 36–63) мес. в группе пациентов без дискордантности (n = 43). Данная разница в БРВ является статистически значимой (log rank p = 0,049).

По всей вероятности, данное различие в БРВ могло быть обусловлено теми случаями, когда дискордантность сопровождалась конверсией ИГХ-подтипа. Однако, в результате анализа по Каплану – Майеру, медианы БРВ в группах пациентов с конверсией ИГХ-подтипа (n = 37) и без (n = 63) не имели статистически значимых различий и составили 41 (95 % ДИ 32–60) мес. и 42 (95 % ДИ 33–60) мес. соответственно (log rank p = 0,35) (рис. 3).

При многофакторном анализе рисков прогрессирования методом Кокса с включением в модель дискордантности (рис. 4) было выявлено, что риск прогрессирования статистически значимо повышается при наличии дискордантности (HR 1,90 [95 % ДИ 1,15–3,14], p = 0,013), предшествующей химиотерапии в анамнезе (HR 2,30 [95 % ДИ 1,33–3,98], p = 0,003), признаках первичной (HR 9,40 [95 % ДИ 4,32–20,46], p < 0,001) и вторичной гормонорезистентности (HR 3,47 [95 % ДИ 1,77–6,83], p < 0,001). Значимое снижение рисков прогрессирования наблюдается в группе пациентов, получавших в качестве адъювантной антигормональной терапии Тамоксифен (HR 0,25 [95 % ДИ 0,14–0,45], p < 0,001).

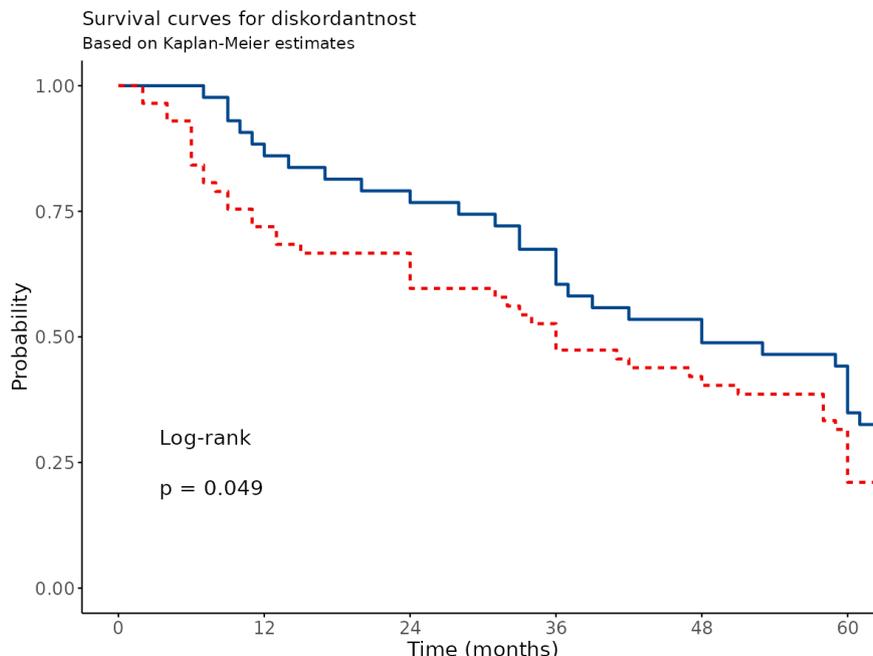


Рис. 2. Анализ БРВ по Каплану – Майеру в группах с дискордантностью и без
Fig. 2. Kaplan-Meier analysis of RFS in groups with and without discordance

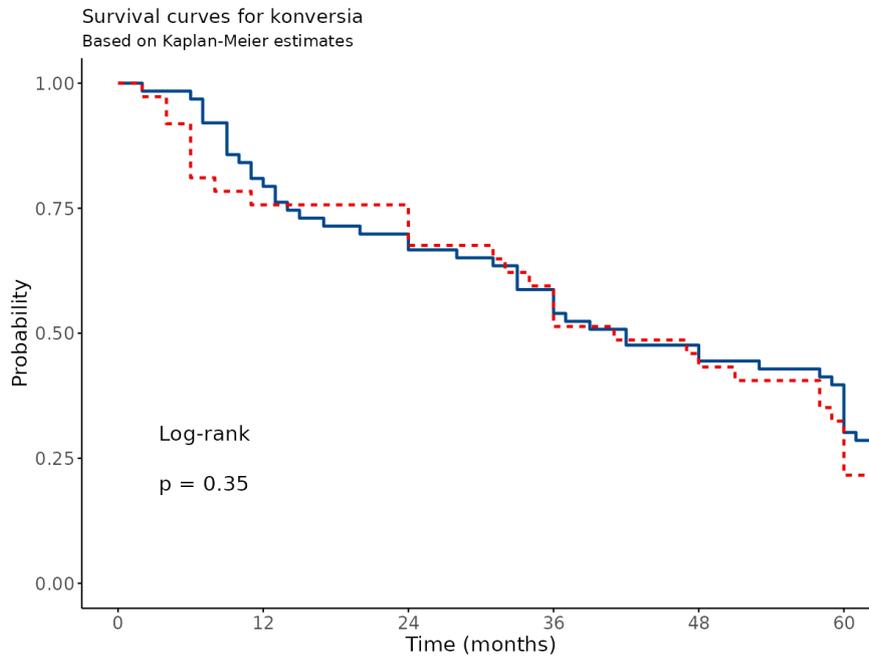


Рис. 3. Анализ БРВ по Каплану – Майеру в группах с конверсией и без
Fig. 3. Kaplan – Meier analysis of RFS in groups with and without conversion

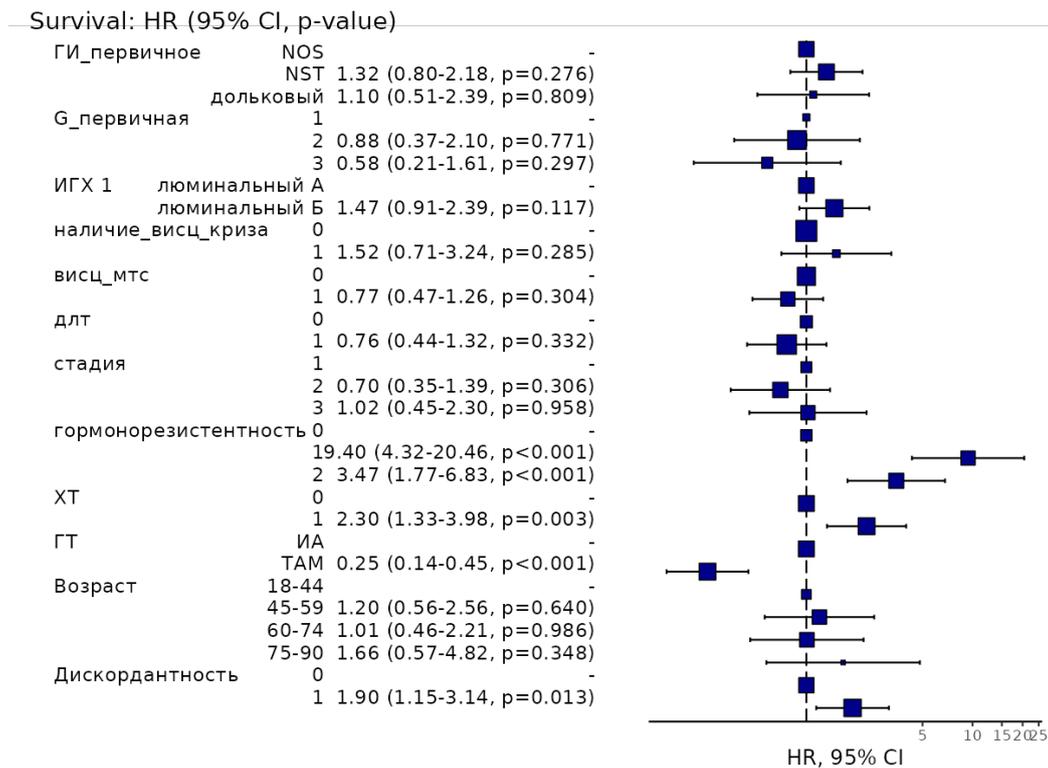


Рис. 4. Регрессионная модель Кокса с включением дискордантности
Fig. 4. Cox regression model with discordance included

При многофакторном анализе рисков прогрессирования методом Кокса с включением в модель конверсии (рис. 5) не было выявлено влияния конверсии ИГХ подтипа на риски местного рецидива или метастазирования. Как и в предыдущей модели риск диссеминации или местного рецидива статистически значимо повышается при наличии предшествующей химиотерапии в анамнезе

(HR 2,01 [95 % ДИ 1,18–3,41], $p = 0,01$), признаках первичной (HR 7,27 [95 % ДИ 3,51–15,06], $p < 0,001$) и вторичной гормонорезистентности (HR 2,99 [95 % ДИ 1,54–5,78], $p = 0,001$). Значимое снижение рисков наблюдалось в группе пациентов, получавших в качестве адъювантной антигормональной терапии Тамоксифен (HR 0,24 [95 % ДИ 0,13–0,42], $p < 0,001$).

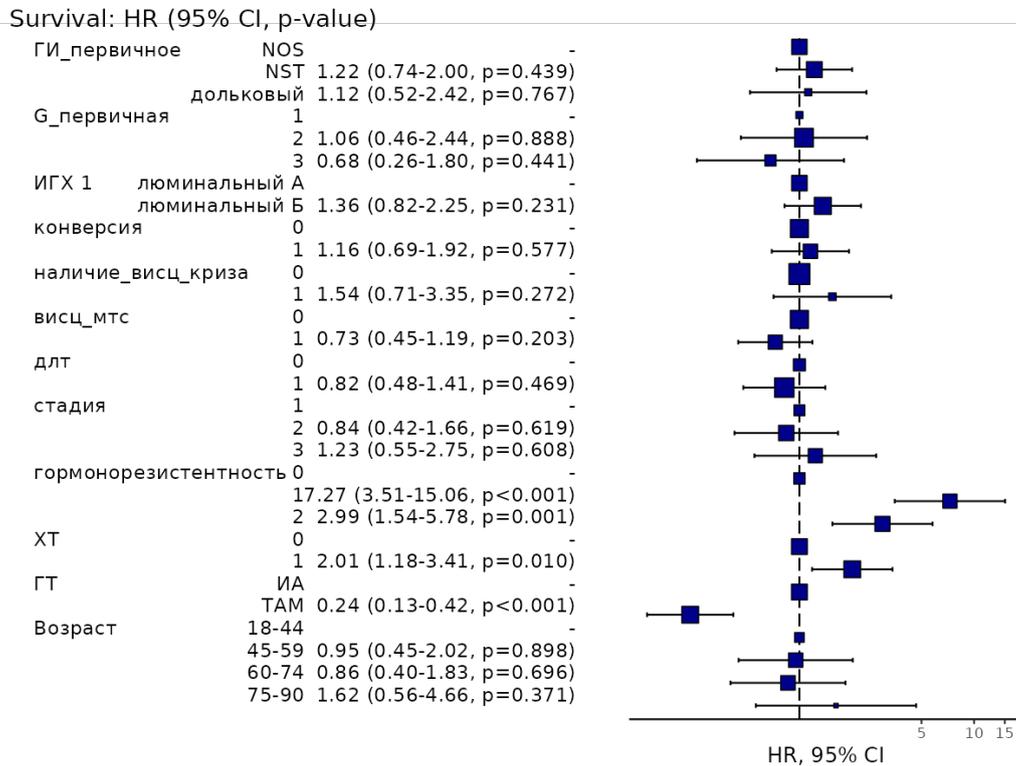


Рис. 5. Регрессионная модель Кокса с включением конверсии
Fig. 5. Cox regression model with conversion included

Обсуждение

Полученные данные о высокой гетерогенности люминального РМЖ (дискордантность у 57 % выборки) и наиболее частых изменениях ИГХ-характеристик (утрата гормональных рецепторов в 76 % случаев) коррелируют с данными опубликованных ранее исследований.

Так, например, при сравнительном изучении 123 образцов первичных и метастатических образований выявлена высокая конкордантность для базально-подобного (100 %), средняя для HER2-обогащенного (76,9 %) и люминального Б (70 %) подтипов, тогда как для люминального А подтипа отмечена крайне высокая вариабельность (55,3 %) в виде трансформации в нелюминальные подтипы. В дополнении к этому около 15 % люминальных А и Б подтипов конвертируются в HER2-обогащенный вариант при оценке генотипического статуса метастазов [10]. В проведенном нами исследовании также было выявлено приобретение опухолью HER2-рецепторов (5 % случаев).

Выявленное количество случаев конверсии ИГХ-подтипа (37/100) среди люминального РМЖ совпадает с данными для РМЖ в целом, полученными в еще одном исследовании, включающим 152 пациента, где суммарный процент конверсий между внутренними подтипами составил 36 % при трансформации болезни из локализованной в метастатическую стадию [11].

Люминальный А подтип в 90 % случаев приобретает характеристики люминального В или HER2-обогащенного подтипов, при сравнении метастазов и первичной опухоли. В целом, в метастатических очагах чаще отмечается высокая экспрессия пролиферативных генов и низкая экспрессия люминальных генов, по сравнению с первичными опухолями, в отличие от базально-подобного варианта характеризующегося стабильной картиной генного профилирования [10]. Все это говорит о том, что люминальный РМЖ обладает высокой гетерогенностью подобно HER2-обогащенному.

Важным ограничением нашего исследования является малый охват выборки анализом на мутации BRCA1/2 и PIK3CA. Авторами планируется достичь полного охвата выборки и внести в регрессионную модель данные факторы в последующих публикациях.

Попытки изучения механизма конверсии люминальных подтипов опухоли на основании сопоставления ИГХ и молекулярно-генетических характеристик опухоли являются перспективными для понимания биологии РМЖ. Так, в одном из исследований мутации TP53 и PIK3CA среди опухолей, сменивших подтип с люминального на HER2-обогащенный или базально-подобный, были выявлены значительно чаще, по сравнению со стабильными внутренними подтипами. Кроме того, выявление данных мутаций коррелировало с клиническими признаками гормонорефрактер-

ного течения заболевания (прогрессирование на фоне адьювантной антигормональной терапии и в течение 2 лет после ее завершения) [11].

Кроме того, необходимо дальнейшее изучение природы внутриопухолевой гетерогенности люминального РМЖ на основании определения подтипов опухоли молекулярно-генетическими методами, оценка влияния других мутаций, ассоциируемых с гормонорезистентностью (ESR1, VEGF), анализ микроокружения опухоли.

Выявленное отсутствие различий в показателе БРВ в группах пациентов с конверсией ИГХ подтипа и без нее может быть объяснено проспективным компонентом исследования: при смене иммуногистохимического подтипа опухоли в трижды негативный и HER2-позитивный варианты, было скорректировано лекарственное лечение.

При этом полученная разница в выживаемости между пациентами с дискордантностью и без, вероятно, обусловлена приобретением опухоли гормонорезистентности, которая не сопровождалась полной потерей экспрессии гормональных рецепторов и, как следствие, отменой антигормонального лечения. Так, например, в исследовании PADA1 частота выявления мутации в гене ESR1, обуславливающая один из механизмов гормонорезистентности, была выше в группе пациентов, предлеченных ингибиторами ароматазы [12]. В исследовании PADA1 у пациентов на фоне терапии ИА + иСДК4/6 в крови определялось наличие мутации в гене ESR1. При выявлении данной мутации производилась рандомизация на две группы — продолжение прежней схемы или замена ИА на фулвестрант. В результате было получено статистически значимое увеличение ВВП в группе пациентов, которым провели замену лечения на фулвестрант (медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,9 мес. против 5,7 мес.) [12].

Данное исследование является успешным примером прецизионной онкологии, когда выбор лекарственной опции обусловлен наличием предиктивных биомаркеров. Дальнейшие исследования с использованием парных биоптатов имеют большой потенциал, т. к. могут позволить выявить новые предиктивные маркеры для персонализации антигормональной терапии при люминальном РМЖ.

Интересно, что были выявлены более высокие риски прогрессирования в группах пациентов, ранее получавших химиотерапию и ингибиторы ароматазы. По всей видимости это связано с тем, что химиотерапия и ингибиторы ароматазы способствуют появлению большего числа мутаций-пассажира и, как следствие, развитию гормонорезистентности и более раннему прогрессированию. Это коррелирует с данными

других исследователей о том, что проведение неоадьювантной химиотерапии сопряжено с изменением экспрессии гормональных рецепторов более чем в половине случаев [13].

Заключение

Рак молочной железы является высокогетерогенным заболеванием, что подтверждает выявленная в исследовании дискордантность (57 % случаев) иммуногистохимических характеристик в парных биоптатах первичной опухоли до начала лечения и метастатических/рецидивных очагов.

По результатам проведенного исследования, дискордантность ИГХ-характеристик ассоциирована с более низкой медианой БРВ (36 мес. [95 % ДИ 24–58] против 48 мес. [95 % ДИ 36–63] $\log \text{rank } p = 0,049$), вероятно, в связи с приобретением резистентности опухоли к антигормональной терапии.

Таким образом, изучение гетерогенности рака молочной железы имеет большое значение для понимания механизмов резистентности опухоли к лечению.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 23-75-01056.

Funding

The work was supported by the RSF grant 23-75-01056.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Не требовало одобрения этическим комитетом, т. к. все пациенты были обследованы и пролечены в рамках клинической рекомендации МЗ РФ и в соответствии с рекомендациями RUSSCO.

Compliance with patients' rights and bioethics rules

The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration of the WMA as amended in 2013. It did not require approval from the ethics committee, since all patients were examined and treated within the framework of the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and in accordance with the recommendations of RUSSCO.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the article including conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and revising the work, checking and providing a final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Герашенко Т.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., et al. Внутриопухольная морфологическая гетерогенность рака молочной железы как фактор, отражающий метастатический потенциал и чувствительность опухоли к химиотерапии. *Acta Naturae*. 2017; 1(32). [Gerashchenko T.S., Zavyalova M.V., Denisov E.V., et al. Intratumor morphological heterogeneity of breast cancer as a factor reflecting the metastatic potential and tumor sensitivity to chemotherapy. *Acta Naturae*. 2017; 1(32). (in Rus)].
2. Koboldt D.C., Fulton R.S., McLellan M.D., et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490: 61-70.-DOI: 10.1038/nature11412.
3. Cheang M.C.U., Martin M., Nielsen T.O., et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015; 20(5): 474-82.-DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0372.
4. Schettini F., Braso-Maristany F., Kuderer N.M., Prat A. A perspective on the development and lack of interchangeability of the breast cancer intrinsic subtypes. *NPJ Breast Cancer*. 2022; 8: 85.-DOI: 10.1038/s41523-022-00451-9.
5. Lüo'nd F., Tiede S., Christofori G. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *Br J Cancer*. 2021; 125(2): 164-75.-DOI: 10.1038/s41416-021-01328-7.
6. Falato C., Schettini F., Pascual T., et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes in hormone receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2023; 112: 102496.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102496.
7. Bastien R.R.L., Rodríguez-Lescure A', Ebbert M.T.W., et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012; 5(1).-DOI: 10.1186/1755-8794-5-44.
8. Bergamino M.A., López-Knowles E., Morani G., et al. HER2-enriched subtype and novel molecular subgroups drive aromatase inhibitor resistance and an increased risk of relapse in early ER+/HER2+ breast cancer. *EBioMedicine*. 2022; 83: 104205.
9. Prat A., Chaudhury A., Solovieff N., et al. Correlative biomarker analysis of intrinsic subtypes and efficacy across the MONALEESA phase III studies. *J Clin Oncol*. 2021; 39(13): 1458-67.-DOI: 10.1200/JCO.20.02977.
10. Cejalvo J.M., de Duen'as E.M., Galv'an P., et al. Intrinsic subtypes and gene expression profiles in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2017; 77: 2213-21.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2717.
11. Aftimos P., Oliveira M., Irrthum A., et al. Genomic and transcriptomic analyses of breast cancer primaries and matched metastases in AURORA, the breast international group (BIG) molecular screening initiative. *Cancer Discov*. 2021; 11: 2796-811.-DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1647.
12. Bidard F-C., Hardy-Bessard A-C., Dalenc F., et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(11): 1367-77.
13. Башлык В.О., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., et al. Смена фенотипа рака молочной железы (er, PR, HER2) после неoadьювантного лечения. *МС*. 2018; 10.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/smena-fenotipa-raka-molochnoy-zhelezy-er-pr-her2-posle-neoadyuvantnogo-lecheniya>. [Bashlyk V.O., Kudaibergenova A.G., Artemyeva A.S., et al. Change in the phenotype of breast cancer (er, PR, HER2) after neoadjuvant treatment. *МС*. 2018; 10.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/smena-fenotipa-raka-molochnoy-zhelezy-er-pr-her2-posle-neoadyuvantnogo-lecheniya>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 31.01.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 12.03.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марк Игоревич Глузман / Mark I. Gluzman / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>; eLibrary SPIN: 4229-2201.

Елена Александровна Чистякова / Elena A. Chistyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9760-5641>; eLibrary SPIN: 9191-3022.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; eLibrary SPIN: 3480-2098.

Григорий Александрович Раскин / Grigory A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>; eLibrary SPIN: 4569-9756.

