

УДК: 616-006.6-091

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫХ КАРЦИНОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Широкова Нелли Евгеньевна<sup>1</sup>, Королёв Роман Игоревич<sup>1</sup>, Беликова Юлия Геннадьевна<sup>1</sup>, Симонов Алексей Владимирович<sup>1</sup>, Мурзаева Джамия Адильхановна<sup>1</sup>, Забродская Юлия Михайловна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра патологической анатомии и судебно-медицинской экспертизы  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Тюмень, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России  
Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Рак молочной железы – одно из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований и ведущих причин смертности среди женщин во всем мире. Определение конкретного молекулярного профиля опухоли, включая тестирование PDL-1, расширяет возможности лечения в клинических условиях. **Цель исследования** – проанализировать динамику течения метастатических и неметастатических трижды негативных карцином молочной железы и сравнить течение заболевания пациентов с положительной PD-L1 экспрессией по сравнению с PD-L1-отрицательными пациентами. **Материал и методы.** В данном исследовании проанализированы данные 225 пациентов с трижды негативным раком молочной железы. **Результаты.** Группа PD-L1 положительных пациентов является более благоприятной. **Выводы.** При наличии PD-L1+ мы ожидаем более благоприятный исход по сравнению с PD-L1-, что обусловлено состоянием микроокружения опухоли.

**Ключевые слова:** трижды негативный рак молочной железы, карцинома молочной железы, PD-L1, анти-PD-1/PD-L1 терапия, микроокружение опухоли, иммуногистохимия.

## CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CARCINOMA

Shirokova Nelly Evgenievna<sup>1</sup>, Korolev Roman Igorevich<sup>1</sup>, Belikova Yulia Gennadievna<sup>1</sup>, Simonov Alexey Vladimirovich<sup>1</sup>, Murzaeva Jamilya Adilkhanovna<sup>1</sup>, Zabrodskaya Yulia Mikhailovna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine  
Tyumen State Medical University  
Tyumen, Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov  
Saint-Petersburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer and one of the leading causes of cancer-related death among women worldwide. Defining a tumor's specific molecular profile, including PDL-1 testing, expands treatment options in the clinical setting. **Material and methods.** This study analyzed data from 225 patients with triple-negative breast cancer. **The aim of this study** is to analyze the dynamics of the course of metastatic and non-metastatic triple-negative breast carcinomas and compare the course of the disease of patients with positive PD-L1 expression with PD-L1-negative patients. **Results.** The group of PD-L1 positive patients is more favorable. **Conclusion.** In the presence of PD-L1+, we expect a more favorable outcome compared with PD-L1-, which is due to the tumor microenvironment

**Keywords:** Triple negative breast cancer, breast carcinoma, PD-L1, anti-PD-1/PD-L1 therapy, tumor microenvironment, immunohistochemistry.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы – одно из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований и ведущих причин смертности среди женщин во всем мире. Несмотря на значительные преимущества использования традиционной химиотерапии при лечении трижды негативного рака молочной железы, по-прежнему представляет собой проблему в клинической практике [4]. Рак молочной железы (далее – РМЖ) является наиболее частым злокачественным заболеванием, поражающим женщин. По сравнению с другими подтипами РМЖ, трижды негативный рак молочной железы (далее – ТНРМЖ), как правило, проявляется у более молодых женщин и имеет более высокий уровень смертности. Определение конкретного молекулярного профиля опухоли, включая тестирование PDL-1 расширяет возможности лечения в клинических условиях [1]. ТНРМЖ, при котором отсутствуют

рецепторы гормонов и экспрессия человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), является агрессивным подтипом, для которого необходимы новые методы лечения [2].

**Цель исследования** – проанализировать динамику течения метастатических и неметастатических трижды негативных карцином молочной железы и сравнить течение заболевания пациентов с положительной PD-L1 экспрессией с PD-L1-отрицательными пациентами.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Проведен ретроспективный анализ течения заболевания 225 пациентов, находившихся на лечении в онкологическом отделении ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень. Произведена систематизация данных в виде таблицы, на основании которой было проведено сравнение по следующим критериям: гистологический тип РМЖ, степень злокачественности, пролиферативная активность, рецепторная восприимчивость, средний размер опухоли, наличие химиотерапии, ее продолжительность и объем, анти- и протоонкогенные свойства, иммуногистохимическая экспрессия белка PD-L1 у 24 пациентов, адъювантная и лучевая терапия, объем хирургического лечения, TNM-классификация, RCB-индекс, наличие рецидивов, количество смертей, способ обнаружения опухоли, степени риска наличия злокачественных образований, экспрессия цитокератина, таргетная терапия.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Физикальные и клинико-лабораторные данные. Опухолевый узел в 58,7% случаев женщины обнаруживали самостоятельно при пальпации молочной железы, в 41,3% случаев – на скрининге.

Таблица 1.

Обнаружение опухоли

Самообследование		Скрининг	
Стадия	Кол-во	Стадия	Кол-во
1	24	1	29
2	74	2	25
3	8	3	2
4	40	4	13

Таблица 2

Классификация TNM

Т		N		M	
категория	кол-во	категория	кол-во	категория	кол-во
1a	3	0	87	0	163
1b	41	1	100	1	53
1c	44	1a	1		
2	97	2a	15		
3	8	2b	6		
4a	1	3a	2		
4b	49	3b	1		
		3c	3		

По нашим результатам поражались подмышечные (44,9%) лимфоузлы, над- и подключичные (11,1%), лимфоузлы средостения (5,3%). Отдаленные метастазы: легкие (9,3%), кости (8,4%), печень (7,5%), и менее 5% в другие локализации – плевру, головной мозг, контрлатеральную молочную железу, кожу, почки, надпочечники, яичники

Далее рассмотрим динамику пациентов в зависимости от метастазов:

Группа M0. Средний возраст 196 пациенток составил 57 лет. Из них у 181 человека – инвазивная протоковая карцинома, у 9 – инвазивная дольковая карцинома, у 6 человек данные неизвестны. Среди всех пациенток живы 156, мертвы 13, нет данных у 27 человек. Среди умерших: средний Ki-67 составил 61%. Стадия 4 – 4 человека, стадия 3 – 3 человека, стадия 2 – 4 человека, стадия 1 – 2 человека. У 5 человек менопауза, рецидивы – у троих.

Среди всех пациенток неметастатической группы PD-L1-положительных – 15 человек, PD-L1 отрицательных – 5 человек.

PD-L1+ пациенты. Всего 15 человек: стадия 1 – у 4 человек, 2 – у 7, 4 – у 4. Из них умерло двое – на 2 и 4 стадиях. RCB соответственно II и III. Из PD-L1+ рецидив у 5 человек на стадиях 2 (трое) и 4 (двое).

Таблица 3

Рецидивы				
	Стадия, T	Дата рецидива	Дата смерти	Ki-67
1	2	03.08.2021	октябрь 2022	90%
2	2	март 2022	июнь 2022	75%
3	4	октябрь 2020 июль 2021	февраль 2022	90%
4	1	29.10.2021	июнь 2022	18%

Группа M1. Средний возраст 29 пациенток составил 62 года. Из них у 18 человек – инвазивная протоковая карцинома, у 2 – инвазивная дольковая карцинома, у 9 человек данные неизвестны. Среди всех пациенток живы 23, мертвы 6. Среди умерших: средний ki67 составил 49%. Стадия 4 – 8 человек, стадия 3 – 2 человека, стадия 2 – 5 человек, стадия 1 – 5 человек, у 4 человек данных нет. У 17 человек менопауза, рецидивов нет.

Среди всех пациенток нематастатической группы PD-L1-положительные отсутствуют.

Анализ получаемой терапии. Из всех проанализированных пациентов химиотерапию получали 142 человек получал химиотерапию, из них неoadъювантная химиотерапия была у 73 человек (52%), и 69 человек (48%) получали адъювантную химиотерапию.

Неoadъювантная химиотерапия была проведена 73 пациентам

Объем хирургического лечения. В большинстве случаев (50%) выполнялась резекция молочной железы, реже – радикальная мастэктомия по Маддену (36%).

Среди исследуемых пациентов

1. Нематастатический тип: всего 169 человек, умерло – 13 человек, живы – 156 человек, рецидив – 21, PD-L1+ 15 человек, Tils средний – 10,7.

2. Матастатический тип: всего 29 человек, умерло 6 человек, живы 23 человека, рецидивы отсутствуют, PD-L1+ 0 человек.

## ВЫВОДЫ

1. Иммунотерапия является современной таргетной терапией, используемой в лечении карцином различных локализаций, в том числе для лечения ТНРМЖ, однако, ее вклад в улучшение общей выживаемости дискуссионно. По результатам нашего исследования PD-L1-положительные пациенты имели более благоприятный исход, даже при отсутствии анти-PD-1/PD-L1 терапии, что может быть обусловлено состоянием микроокружения опухоли; требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов для изучения данного вопроса.

2. По результатам нашего исследования, самообследование не уступало по эффективности при выявлении ранних карцином молочной железы. Учитывая высокий процент опухолей, обнаруженных в стадии T1 самостоятельно, в очередной раз рекомендуем не забывать о важности самообследования груди.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бу Зердан М., Горайеб Т., Салиба Ф., Аллам С., Бу Зердан М., Яги М., Билани Н., Джаафар Р., Нахле З. Тройной негативный рак молочной железы: обновленная информация о классификации и лечении в 2021 году. Рак (Базель). 2022, 28 февраля;14(5):1253. doi: 10.3390/cancers14051253. PMID: 35267561; PMCID: PMC8909187.
2. Wang XQ, Danenberg E, Huang CS, Egle D, Callari M, Bermejo B, Dugo M, Zamagni C, Thill M, Anton A, Zambelli S, Russo S, Ciruelos EM, Greil R, Györfy B, Semiglazov V, Colleoni M, Kelly CM, Mariani G, Del Mastro L, Biasi O, Seitz RS, Valagussa P, Viale G, Gianni L, Bianchini G, Ali HR. Spatial predictors of immunotherapy response in triple-negative breast cancer. Nature. 2023 Sep;621(7980):868-876. doi: 10.1038/s41586-023-06498-3. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37674077; PMCID: PMC10533410.
3. Loibl S, Loirat D, Tolanev SM, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, Bardia A, Hurvitz SA, Brufsky AM, Kalinsky K, Cortés J, O'Shaughnessy JA, Dieras V, Carey LA, Gianni L, Gharaibeh M, Preger L, Phan S, Chang L, Shi L, Piccart MJ. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. Eur J Cancer. 2023 Jan;178:23-33. doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.003. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36379186.
4. Tavares DF, Chaves Ribeiro V, Andrade MAV, Moreira Cardoso-Júnior L, Rhangiel Gomes Teixeira T, Ramos Varrone G, Lopes Britto R. Immunotherapy using PD-1/PDL-1 inhibitors in

metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review. *Oncol Rev.* 2021 Dec 6;15(2):497. doi: 10.4081/oncol.2021.497. PMID: 35003528; PMCID: PMC8678626.

5. Vikas P, Borchering N, Zhang W. The clinical promise of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2018 Dec 10;10:6823-6833. doi: 10.2147/CMAR.S185176. PMID: 30573992; PMCID: PMC6292225.

### **Сведения об авторах**

Н.Е. Широкова\* – студент института клинической медицины

Р.И. Королёв – врач-патологоанатом

Ю.Г. Беликова – врач-патологоанатом

А.В. Симонов – врач-патологоанатом

Д.А. Мурзаева – врач-патологоанатом

Ю.М. Забродская – врач-патологоанатом

### **Information about the authors**

N.E. Shirokova\* – student at the Institute of Clinical Medicine

R.I. Korolev – pathologist

U.G. Belikova – pathologist

A.V. Simonov – pathologist

D.A. Murzaeva – pathologist

Y.M. Zabrodskaya – pathologist

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

shirokova.nelli03@mail.ru

УДК: 616.006.66

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИФFUЗНО-СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ВАРИАНТА ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Широкова Нелли Евгеньевна<sup>1</sup>, Кондрашова Виктория Игоревна<sup>1</sup>, Косикина Анна Валерьевна<sup>2</sup>, Молокова Ольга Александровна<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра патологической анатомии и судебно-медицинской экспертизы

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город»

Тюмень, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Диффузно-склерозирующий вариант папиллярного рака щитовидной железы является крайне редким и агрессивным вариантом опухоли, поражающий одну или одновременно обе доли щитовидной железы и чаще встречающийся у женщин в молодом возрасте. **Цель исследования** – рассмотрение, описание и анализ клинического случая диффузно-склерозирующего варианта папиллярного рака щитовидной железы. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ течения заболевания пациента, находившегося на лечении в ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмени. **Результаты.** Представлен клинический случай диффузно-склерозирующего варианта папиллярного рака щитовидной железы, у молодой женщины, поражающий одновременно обе доли щитовидной железы, на фоне аутоиммунного тиреоидита Хашимото, с ранним метастазированием в регионарные лимфатические узлы. **Выводы.** Данный клинический пример демонстрирует агрессивное течение рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярный рак, гистология, иммуногистохимия, аденокарцинома.

## **CLINICAL CASE OF DIFFUSE-SCLEROSING VARIANT OF PAPILLARY THYROID CANCER**

Shirokova Nelly Evgenevna<sup>1</sup>, Kondrashova Victoria Igorevna<sup>1</sup>, Kosikina Anna Valerevna<sup>2</sup>, Molokova Olga Aleksandrovna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine

Tyumen State Medical University

<sup>2</sup>Multidisciplinary Clinical Medical Center «Medical City»

Tyumen, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** The diffuse-sclerosing variant of papillary thyroid cancer is an extremely rare and aggressive variant of the tumor, affecting both lobes of the thyroid gland at the same time and is more common in women at a young age. **The aim of this study** is to review, describe and analyze a clinical case of diffuse-sclerosing variant of papillary thyroid cancer