

**Rezumat:** Evaluarea imunofenotipică a subtipului molecular în tumoarea primară și metastazele limfonodale în carcinomul invaziv de glandă mamară; 15.817.04.09F; **director** – David Valeriu, dr. șt. med., conf. universitar.

**Actualitate.** Carcinomul mamar este neoplazia frecventă întâlnită la femei, înregistrând în lume peste 1 mln de cazuri noi/an și constituie circa 18% din decesele prin neoplazii, dezvoltând în 50% cazuri metastaze, preponderent în nozii limfatici. Tactica de tratament depinde de stadiul progresiei și tipul morfologic al tumorii. Întru eficientizarea tratamentului și evaluarea genezei, progresiei și riscului de recidivă, sunt determinate subtipurile moleculare a carcinomului mamar, procedeele de diagnostic fiind axate pe tumora primară. **Scopul.** Proiectului constă în studiul comparativ al subtipului molecular al tumorii primare și metastazelor sale limfonodale în carcinomul mamar invaziv: *ductal și lobular*. Astfel se va determina stabilitatea fenotipului molecular al tumorii pe parcursul metastazării. **Material și metode.** În calitate de obiect de studiu a servit materialul biologic tumora primară și metastaza limfonodală prelevat postoperator cu selectarea cazurilor diagnosticate cu carcinom mamar invaziv de tip ductal NST (71 cazuri) și lobular (16 tumori), fără antecedente de chimio- sau radioterapie. Toate cazurile au fost procesate primar conform procedurilor standard, ulterior cu aplicarea metodelor de colorație cu hematoxilină-eozină și imunohistochimice cu anticorpii: Er, Pr, Her2, Ki67, CK5, EGFR, p53 și Bcl2. **Rezultate.** S-a stabilit că carcinoamele mamare invazive de tip ductal NOS și lobular sunt tumori hormon-dependente, prezentând gradul G2 și G3 de diferențiere. Valoarea expresiei în metastaza limfonodală este influențată de tumora primară. Valoarea PR este în funcție de gradul expresiei ER. Receptorii hormoni pentru ER și PR sunt instabili pe parcursul metastazării, iar receptorul pentru PR demonstrează o rată superioară a instabilității față de ER. Valoarea expresiei receptorilor ER și PR nu este în funcție de tipul, de vârstă pacientelor. Pentru relevarea rolului celulelor epiteliale, precum și evidențierea subtipurilor basal-like și 5-NP, au fost studiate citokeratina CK5/6 și expresia receptorului EGFR. Astfel, s-a stabilit că carcinomul ductal invaziv tip NOS poate fi în egală măsură EGFR pozitiv sau negativ. EGFR este instabil pe parcursul metastazării, cazurile instabile având un grad histologic slab de diferențiere. În cazul carcinomului lobular invaziv majoritatea o constituie tumorile EGFR negative, atât la nivel primar, cât și metastatic. În carcinomul lobular valorile EGFR sunt dependente de localizare, însă scorul EGFR din metastază este statistic direct proporțional la valoarea acestuia din tumora primară. Nu există diferențe semnificativ statistice dintre carcinoamele invazive de tip ductal și lobular privind expresia EGFR. Carcinoamele invazive de tip ductal (NOS) și lobular în majoritatea cazurilor sunt CK5 negative. Citokeratina bazală CK5 este instabilă pe parcursul metastazării carcinomului ductal invaziv tip NOS. Tumorile triplu negative reprezintă cota minoritară de carcinoame mamare. Majoritatea acestor tumori au un caracter proliferant agresiv.

Dereglarea mecanismelor apoptozei a fost studiată prin expresia proteinelor p53 și Bcl2. Tumorile primare examinate, de tip ductal invaziv și lobular infiltrativ sunt preponderent Bcl2,

p53 pozitive și au grad scăzut de diferențiere, ambii markeri ne fiind stabili pe parcursul metastazării. Subtipul Luminal A prezintă tumori cu predilecție G2, hormon-dependente (ER<sup>+</sup>, PR<sup>+</sup>), HER2<sup>-</sup>, CK5<sup>-</sup>, EGFR<sup>+</sup>, p53<sup>-</sup>, cu expresie marcată a Bcl2<sup>+</sup> și activitate proliferativă redusă. Instabilitatea subtipului dat a fost determinată în 2 cazuri prin trecerea în Luminal B/Ki67 cu Ki67 evaluat ca >14%. La nivelul metastazelor limfonodale tumorile luminale de tip A se caracterizează prin: ER<sup>+</sup>, PR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup>, CK5<sup>-</sup>, EGFR<sup>+</sup>, Bcl2<sup>+</sup>, p53<sup>-</sup> în prezența unei activități proliferative slab exprimate cu indicele Ki67 <14%. Subtipul Luminal B cuprinde tumori cu predelecție G2 și G3, hormon-dependente (ER<sup>+</sup>, PR<sup>+</sup>), HER2<sup>+</sup>, cu expresia marcată a Bcl2<sup>+</sup>, p53<sup>+</sup> și CK5<sup>-</sup>, EGFR<sup>+</sup>, fiind neomogen. Astfel, în cadrul subtipului dat s-au determinat: Luminal B/Ki67 - HER2<sup>-</sup>, CK5<sup>-</sup>, Ki67>14%; Luminal B/Her2/Ki67 – HER2<sup>+</sup>, CK5<sup>-</sup>, Ki67>14% și Luminal B/Her2 – HER2<sup>+</sup>, CK5<sup>-</sup>, Ki67<14%. Tumorile Luminal B sunt însoțite în majoritatea cazurilor de un indice proliferativ înalt, Ki67 fiind mai mare de 14% și manifestând instabilitate la metastazare în 13 cazuri cu trecerea preponderent în Luminal A. La nivelul metastazelor limfonodale tumorile luminale de tip B au prezentat următoarele caracteristici: ER<sup>+</sup>, PR<sup>+</sup>, HER2<sup>+</sup>, CK5<sup>-</sup>, EGFR<sup>-</sup>, Bcl2<sup>+</sup>, p53<sup>+</sup>. Activitatea proliferativă înaltă la fel a fost stabilită și în metastazele limfonodale (Ki67 >14%). Subtipul Her2 prezintă tumori cu predelecție G3 (7,04%), hormon-independente (ER<sup>-</sup>, PR<sup>-</sup>), HER2<sup>+</sup>, cu o activitate proliferativă în măsură egală înaltă și mică. Instabilitatea subtipului dat a fost stabilită într-un caz cu trecerea la Luminal B/HER2/Ki67. În baza rezultatelor obținute acest profil a fost completat cu tumori p53 și Bcl2 pozitive, preponderent CK5 și EGFR negative. La nivelul metastazelor limfonodale de carcinom HER2 pozitiv în general a fost reflectat același profil molecular, ca și în tumora primară. Subtipurile Triplu negative: Basal-like și 5 NP. Tumorile triplu negative au prezentat cota minoritară, fost stabilite în 6 cazuri. În raport cu metastaza limfonodală, s-a stabilit instabilitate doar într-un singur caz - de la basal-like la 5 NP, însoțit de un grad jos de diferențiere G3, activ proliferant (Ki67 >14%) și cu pierderea agresivității în mediul limfonodal (Ki67<14%).

**Concluzii.** În structura nozologică a carcinomului mamar invaziv atât în tumoarea primară, cât și în metastaza limfonodală, domină tumorile hormon-dependente grupului Luminal, cu prevalarea grupului subtipului molecular de tip Luminal B. În procesul de metastazare are loc schimb de subtip molecular cu achiziționarea markerilor receptorilor de tip luminal, tumorile activ proliferative fiind cele mai instabile. Majoritatea tumorilor prezintă gradul G2 și G3 de diferențiere histologic cu indice proliferativ diferit în raport de forma moleculară, metastaza limfonodală. Carcinomul de glandă mamară induce defecțiuni a mecanismelor apoptozei cu schimbarea fenotipului molecular al tumorii, pierzând parțial receptorii p53 cu Bcl2 înalt în ambianța limfonodală.

**Cuvinte-cheie:** carcinom mamar, subtipuri moleculare, metastaze limfonodale, markeri hormonal.