

*На правах рукописи*

**ШАГИНА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ  
ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ТРОЙНЫМ  
НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва – 2020**

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко Петр Витальевич).

**Научные руководители:**

профессор, доктор медицинских наук  
доктор медицинских наук

**Воротников Игорь Константинович**  
**Поликарпова Светлана Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

**Закиряходжаев Азизжон Дильшодович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского института онкологии имени П. А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ярыгин Леонид Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог центра онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» ноября 2020 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2020 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения. Несмотря на достаточно высокий уровень ранней диагностики, ежегодно в мире регистрируется почти 700 тысяч новых случаев РМЖ (Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2016.). К настоящему моменту сообщается более чем о ста факторах прогноза, дающих представление о биологическом поведении опухоли, а для предсказания клинического течения опухолевого процесса и исхода при РМЖ большое значение придается иммуногистохимическим маркерам (Пожарисский К.М., Леенман Е.Е., 2000). В настоящее время по классификации St.Galen (2015) выделяют 4 биологических подтипа РМЖ. Одним из наиболее агрессивных биологических подтипов РМЖ является тройной негативный РМЖ (ТН РМЖ). Он характеризуется отсутствием в раковых клетках рецепторов эстрогена, прогестерона и гиперэкспрессии HER2, плохим прогнозом, низкой выживаемостью. Это крайне неблагоприятная форма рака с высоким уровнем метастазирования и низкой выживаемостью в сравнении с другими молекулярными подтипами РМЖ. Кроме того, указанный молекулярный подтип РМЖ характеризуется частым возникновением рецидивов заболевания, имеющих более агрессивное течение с еще более плохим прогнозом и низкими показателями общей выживаемости пациенток (Parise С.А., 2014). Доля ТНРМЖ, по данным разных авторов, колеблется от 11 до 22% РМЖ (Cheang М.С., 2008). В связи с тем, что ТН РМЖ нечувствителен к некоторым из наиболее эффективных методов лечения не-ТН РМЖ, которые включают эндокринную и HER2-направленную терапию, изучение и поиск новых мишеней для воздействия на ТНРМЖ являются крайне актуальными. В последние годы появились публикации, в которых указывается на наличие ИГХ экспрессии рецепторов андрогенов (АР) клетками ТН РМЖ, что открывает перспективы разработки антигормональной терапии при этом типе РМЖ. АР коэкспрессируется с ER примерно в 80% случаев рака молочной железы (Wennmalm К., 2004). Hu et al.

(2011), анализируя AR экспрессию в 211 случаях ТНРМЖ, отметил увеличение общей смертности в AR негативной группе в 83% случаев. Более того, McGhan et al. (2014) обнаружили, что AR экспрессии соответствует более высокая клиническая стадия и увеличение частоты наличия метастазов в подмышечных лимфоузлах. Напротив, в некоторых исследованиях AR позитивные ТНРМЖ характеризовались уменьшением частоты наличия метастазов в лимфоузлах, меньшими размерами опухоли, более высокой дифференцировкой. Возможно, эти различия связаны с разными подходами к оценке позитивности AR экспрессии ( $>0$  или  $\geq 10\%$ ). (Yuan Z.Y., 2008, Yin W. J., 2009). В российской популяции больных ТНРМЖ уровень иммуногистохимической экспрессии AR в опухоли не имел детальной оценки. В настоящее время цитотоксическая химиотерапия является единственным методом лечения ТН РМЖ. Таким образом, актуальность данной работы обусловлена поиском новых путей улучшения выживаемости больных ТН РМЖ.

#### **Цель исследования:**

Изучение влияния содержания и уровня экспрессии рецепторов андрогена на выживаемость больных тройным негативным раком молочной железы и оценка диагностической и прогностической значимости данного маркера.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости ТН РМЖ.
2. Оценить процентное соотношение AR+ ТН РМЖ и AR- ТН РМЖ.
3. Сравнить особенности клинического течения AR+ ТН РМЖ и AR- ТН РМЖ.
4. Изучить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных AR+ ТН РМЖ и AR- ТН РМЖ.
5. Определить клинические факторы прогноза AR+ ТН РМЖ и AR- ТН РМЖ.

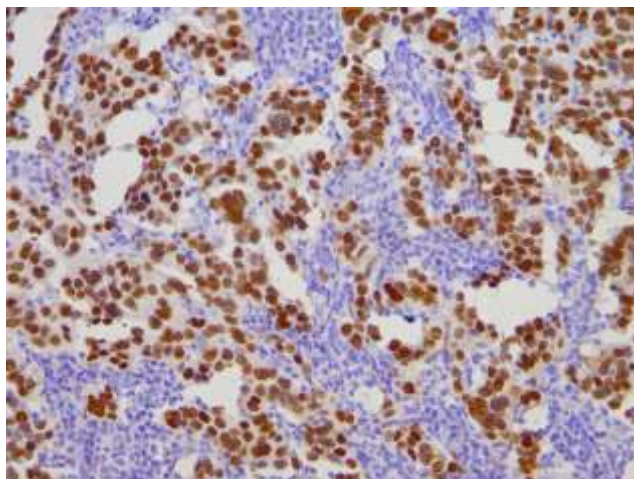
#### **Методы и методология исследования**

Исследование выполнено на базе хирургического отделения №5, отделения патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также при участии кафедры онкологии института

клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России в период с 2016-2019 гг. В рамках исследования были изучены 627 историй болезни пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом рак молочной железы, получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2008 по 2015гг., из которых было выделено 113 случаев заболевания с иммуногистохимически подтвержденным тройным негативным фенотипом. Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов андрогена было выполнено в 85 случаях из 113. Настоящее исследование представлено двумя группами пациенток: с положительным статусом рецепторов андрогена (I группа AR+) и с отрицательным (II группа AR-). В связи с отсутствием установленных пороговых значений при оценке экспрессии рецепторов андрогенов при раке молочной железы, результаты экспрессии были оценены по схеме Allred, применяемой для рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также по схеме Histologic score (H-score). Учитывалась только ядерная экспрессия маркера только в инвазивном компоненте опухоли; цитоплазматическая и мембранная экспрессия рецептора андрогенов не учитывались, однако количество случаев в исследуемых группах оказалось недостаточным для сравнения. При оценке экспрессии по схеме Allred исследуемая популяция пациенток была разделена на две группы: 1 группа- AR+ составила 58,8% (n= 50), 2 группа AR- 41,1% (n= 35). (Рисунки 1 и 2).



**Рисунок 1** - Андроген- негативный ТН РМЖ. (x200)



**Рисунок 2** - Андроген- позитивный ТН РМЖ. (x200)

### **Научная новизна**

Впервые были изучены и проанализированы особенности клинического течения, факторы прогноза, показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток с тройным негативным раком. В работе на большом клиническом материале изучены непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения больных тройным негативным раком молочной железы. Показано, что в исследованной группе пациентов положительная экспрессия рецепторов андрогена обнаружена достоверно чаще (58,8%, отрицательная — 41,1% ( $p=0,05$ )). Анализ показателей безрецидивной выживаемости продемонстрировал, что выше было значение показателя кумулятивной доли выживших среди пациенток с высокоположительным AR+ ТН РМЖ. Показатели БРВ составили  $38,7\pm 12,4\%$  в группе с низким уровнем экспрессии и  $75,6\pm 9,5\%$  в группе AR+ ТН РМЖ с высокоположительной экспрессией ( $p=0,05$ ).

### **Теоретическая и практическая значимость**

Показано, что доля AR+ ТНРМЖ составляет 58,8%, уровень AR-экспрессии играет важную роль в клиническом течении заболевания. Уровень экспрессии рецепторов андрогена имеет важное прогностическое значение при ТН РМЖ. В практическом плане это дает возможность применения антиандрогенов для улучшения клинического течения AR+ рака молочной железы. Не вызывает сомнений необходимость изучения влияния антигормональной терапии на опухоли AR+ ТН РМЖ. Таким образом, уровень экспрессии рецепторов андрогена

может быть использован в клинической практике, как рутинный метод обследования у пациенток, страдающих раком молочной железы, так же, как уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, как на послеоперационном материале, так и после выполнения Core- биопсии, а также может рассматриваться как потенциальная мишень для терапии. Учитывая тот факт, что уровни экспрессии стероидных гормонов (ЭР, ПР, АР), а так же амплификация гена Her2 в рецидивной и/или метастатической опухоли могут меняться, рекомендуется проводить иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани рецидивной и/или метастатической опухоли для определения их иммунофенотипа.

### **Личный вклад**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Шагиной Н.Ю., получены ей самостоятельно. Автор лично принимал участие в лечении пациентов, проанализировал результаты лабораторных, инструментальных методов обследования и лечения пациентов с тройным негативным раком молочной железы. Проведена статистическая обработка ретроспективного материала с использованием статистических программ автором лично, написаны главы диссертации, сформулированы выводы автором лично.

### **Соответствие паспорту специальности**

Основные положения, рекомендации и выводы диссертационной работы соответствуют паспорту искомой специальности 14.01.12 – Онкология, области исследований п.2 «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. ТН РМЖ является одной из неблагоприятных форм рака молочной железы, ассоциированной с молодым возрастом, клинически агрессивным течением. Доля ТН РМЖ среди всех случаев РМЖ составила 18% (n= 113).

2. При проведении иммуногистохимического исследования опухоли с положительной экспрессией рецепторов андрогена при ТН РМЖ встречаются в 58,8% случаев. Слабоположительная экспрессия AP (1-3 балла согласно методике Allred) – составила 38%(n=19), высокоположительная экспрессия AP (4-8 балла)- 62% (n=31). При сравнении этих двух групп по количеству случаев, опухолей с высокоположительной экспрессией оказалось достоверно больше ( $p=0,05$ ).

3. AP- негативные опухоли ТН РМЖ имеют более агрессивное течение в сравнении с AP+ ТН РМЖ. Особенности клинического течения AP-ТН РМЖ: преобладает IIa стадия заболевания и III степень злокачественности опухоли ( $p=0,05$ ). Средний уровень Ki67 достоверно выше в группе с отрицательной экспрессией ( $p=0,05$ ). Лимфо-васкулярная инвазия преобладает в группе опухолей с отрицательной экспрессией ( $p=0,05$ ).

4. Низкий уровень экспрессии рецепторов андрогена (0-3 балла согласно методике Allred) является фактором неблагоприятного прогноза. Показатели БРВ составили  $38,7 \pm 12,4\%$  в группе с низким уровнем экспрессии и  $75,6 \pm 9,5\%$  в группе AP+ ТН РМЖ с высокоположительной экспрессией ( $p=0,05$ ).

### **Внедрение результатов исследования**

Комплексный подход к диагностике и лечению больных ТНРМЖ внедрен в клиническую практику онкологического отделения хирургических методов лечения №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Практические рекомендации по оптимизации диагностики ТНРМЖ используются при обучении студентов на кафедре онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Апробация**

Основные результаты диссертационной работы были доложены на совместной научной конференции кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России



(Сеченовский университет), ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и отделений НИИ клинической онкологии им академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, состоявшейся 25 июня 2019 года.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

### **Объём и структура работы**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 111 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 115 источников отечественной и зарубежной литературы. Текст иллюстрирован 37 таблицами и 18 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика пациенток**

Доля ТН РМЖ среди всех изученных случаев РМЖ составила 18% (n= 113). Средний возраст пациенток с ТН РМЖ составил  $54,5 \pm 1,1$  лет [28,9-79,2]. Подавляющее большинство пациенток находились в менопаузальном периоде (72 % n= 81). Самыми распространенными факторами риска у исследованной группы пациенток стали: курение (16% n=18), отсутствие беременности (13% n=15). У 18,5 % пациенток (n=21) установлен отягощенный онкологический анамнез, в 8 % случаев (n= 9) обнаружен рак молочной железы в 1 линии. На стадия заболевания была диагностирована в 33,6% случаев (n=38) (Таблица 1).

**Таблица 1** - Распределение больных ТН РМЖ в зависимости от стадии заболевания и среднего возраста пациенток

| <b>Стадия заболевания</b> | <b>Средний возраст больных (годы)</b> | <b>Абс. (%)</b> |
|---------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| I                         | 54,9 ± 3,5 лет                        | 19 (16,8%)      |
| II а                      | 53,7 ± 1,8 лет                        | 38 (33,6%)      |
| II б                      | 53,4 ± 2,6 лет                        | 19 (16,8%)      |
| III а                     | 46,7 ± 2,8 лет                        | 6 (5,3%)        |
| III б                     | 57,3 ± 2,7 лет                        | 18 (15,9%)      |
| III с                     | 51,3 ± 2,9 лет                        | 11 (9,7%)       |
| Всего                     | 54,5 ± 1,1 лет                        | 113 (100%)      |

### **Клинические особенности течения заболевания**

Опухоль локализовалась в левой молочной железе в 61% случаев (n=69), в правой- 39% (n= 44). Опухолевый узел пальпировался при осмотре в 94% случаев (n=106), средний размер узла составил 3,0±0,2 см. У 60 пациенток (53,1%) при осмотре было обнаружено вовлечение в процесс аксиллярных лимфатических узлов, у 5 (4,4%) их них так же были обнаружены метастатические надключичные лимфоузлы. В 5 (4,4%) случаях определялся конгломерат подмышечных лимфоузлов. Максимальный размер опухолевого узла по маммографии составил 6 см., наименьший-1 см. В 9 (8%) случаях обнаружен мультицентричный рост опухоли. Размер опухоли по ММГ и УЗИ совпадал в 100% случаев. При ультразвуковом исследовании регионарных зон метастатическое поражение аксиллярных лимфатических узлов обнаружено у 63 пациенток (55,7%), надключичных- у 14 (12,3%).

### **Морфологические характеристики опухоли**

Преимущественно верифицирован инвазивный рак неспецифического типа (84,9 % n=96), далее по количеству случаев -инфильтративный дольковый рак (3,5 % n= 4), встречались и редкие формы рака- 9,4% (n=11) (Таблица 2). Наличие

опухолевых клеток в лимфатических сосудах зарегистрировано в 25,6% (n=29) случаев, в кровеносных сосудах- в 12,3% (n=14).

**Таблица 2** - Распределение больных по гистологическому строению опухоли

| <b>Гистологический вариант опухоли</b> | <b>Число больных<br/>Абсолютное значение (%)</b> |
|--|--|
| инвазивный рак неспецифического типа   | 96 (84,9%)                                       |
| Инфильтративный дольковый              | 6 (5,3%)   |
| Редкие формы рака молочной железы*     | 11 (9,4%)  |
| Всего:                                 | 113 (100%)                                       |

Редкие формы рака молочной железы \*- Слизистый, медуллярный, папиллярный, тубулярный, метастатический рак.

Степень злокачественности была определена у 100 (88,3 %) пациенток (Таблица 3). Преимущественно встречалась 3 степень злокачественности (49,5 % n=56). 2 степень злокачественности обнаружена у 42 пациенток (37,1%). Примечательно, что 1 степень злокачественности встречалась только в двух случаях (1,7%), что не противоречит общепринятым данным об агрессивном течении ТН РМЖ.

**Таблица 3-** Распределение больных ТН РМЖ по степени злокачественности опухоли

| <b>Степень злокачественности опухоли</b> | <b>Число больных<br/>Абсолютное значение (%)</b> |
|--|--|
| I  | 2 (1,7%)   |
| II                                       | 49 (43,3%)                                       |
| III                                      | 51 (45,1%)                                       |
| Всего:                                   | 100 (88,3%)                                      |

Степень поражения л\у оценивалась на операционном материале, отсутствие вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов встречалось

в 50,4% случаев (n= 57), степень N1- в 32,5% (n=37), N2- 10,3% (n=12), N3- 1,7% (n=2). Прорастание капсулы лимфоузла было зарегистрировано в 8,8% случаев (n=10).

### **Лечение больных ТН РМЖ**

Пациентки получали хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией (n=37, 32,7%), или комплексное лечение (операция с последующим химио- лучевым лечением) в 34 случаях (30%). Часть пациенток (4%, n=5) в связи с различными причинами получили только один вид лечения. Неоадъювантная химиотерапия проведена 34 (30%) пациенткам, из них 24 (21,2%) получили так же адъювантную химиотерапию. Адъювантная химиотерапия проведена 97 (85,8%) больным, 34 (30%) из них получали также неоадъювантную химиотерапию. Схема FAC назначалась в 22,9% (n=26). Лучевая терапия проводилась в адъювантном режиме, и была проведена 64 пациенткам (56,6%). Медиана наблюдения составила 36,9 месяцев. Средняя продолжительность жизни- 40,2 месяца [0,4 мес.- 142 мес.]. Медиана- 36,8 месяцев.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клинические особенности течения ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли**

В исследованной группе пациенток (85 человек) положительная экспрессия рецепторов андрогена встречалась достоверно чаще, в 58,8% (n=50) случаев, отрицательная - в 41,1% (n=35) случаев (p=0,05). Средний возраст пациенток в исследуемых группах составил  $53,5 \pm 2,1$  лет в первой группе (AR+) и  $56,8 \pm 1,7$  лет - во второй (AR-) (p>0,05). В обеих группах преобладала IIa стадия заболевания: 32% (n=16) в группе с положительной экспрессией рецепторов андрогена и 48,5% (n=17) в группе AR-. Пациентки с IIIa стадией встречались редко- 6% (n=3) в первой группе и отсутствовали во второй. При сравнении количества случаев в зависимости от стадии в двух группах статистически достоверных различий получено не было (p>0,05) (Таблица 4).

**Таблица 4-** Распределение больных ТН РМЖ по стадиям заболевания в зависимости от рецепторного статуса опухоли

| Стадия заболевания | Статус рецепторов андрогена          |                                      |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                    | АР+ число больных<br>Абс.значение(%) | АР- число больных<br>Абс.значение(%) |
| I                  | 8 (16%)                              | 7 (20%)                              |
| II a               | 16 (32%)                             | 17 (48,5%)                           |
| II b               | 10 (20%)                             | 8 (22,8%)                            |
| III a              | 3 (6%)                               | -                                    |
| III b              | 9 (18%)                              | 2 (5,7%)                             |
| III c              | 4 (8%)                               | 1 (2,8%)                             |
| Всего:             | 50                                   | 35                                   |

Пациентки, с андроген- позитивными опухолями находились в возрастной группе 60-69 лет (57,9% n=11), опухоли с отрицательной экспрессией чаще обнаруживались у пациенток возрастной группы от 70 лет и старше (46,7% n=7). ( $p>0,05$ ). В большинстве наблюдений пациентки обеих групп находились в состоянии менопаузы, 64% (n=32) и 74,2% (n=26), соответственно ( $p>0,05$ ). У всех пациенток был изучен гинекологический анамнез, при сравнении показателей в двух группах не было выявлено существенных различий, однако, в группе АР+ одним из часто встречающихся факторов риска стало отсутствие беременности и родов- 18% случаев (n=9), в группе АР- всего у одной пациентки (2,8%) не было беременности. Выявленные различия между группами по этому признаку были статистически значимы ( $p=0,05$ ). В обеих группах в большинстве случаев семейный анамнез был не отягощен (62% n=31 и 68,5% n=24 соответственно), чаще встречались случаи заболевания РМЖ в 1 линии среди пациенток группы АР+ (12% n=6 против 5,7% n=2 в группе АР-), различия статистически достоверны ( $p=0,05$ ). (Таблица 5).

**Таблица 5-** Распределение больных ТН РМЖ в зависимости от особенностей клинического течения и рецепторного статуса опухоли.

| Особенности<br>клинического течения                         | Статус рецепторов андрогена                     |   |
|---|---|---|
|   | AP+ число больных<br>Абсолютное значение<br>(%) | AP- число больных<br>Абсолютное значение<br>(%) |
| Левая МЖ (n)  | 32 (64%)  | 20 (57,1%)                                      |
| Правая МЖ (n)   | 18 (36%)  | 15 (42,8%)                                      |
| Опухоль пальпируется<br>(n)                                 | 48 (96%)  | 35 (100%)                                       |
| Болезненность при<br>пальпации (n)                          | 13 (26%)  | 9 (25,7%)                                       |
| Ср.размер опухолевого<br>узла (см)                          | 3,2 ±0,3 см (макс.-16<br>мин.-1)                | 6 ±2,8 см (макс.-8, мин.-<br>1)                 |
| Наиболее частая<br>локализация опухоли в<br>молочной железе | Верхне-наружный<br>квадрант 30 (60%)            | Верхне-наружный<br>квадрант 17 (48,5%)          |
| Наличие кожных<br>симптомов (n)                             | 14 (28%)  | 3 (8,5%)  |

Различным оказался средний размер опухолевого узла,  $3,2 \pm 0,3$  см в группе AP+ и  $6 \pm 2,8$  см в группе AP- ( $p > 0,05$ ). Обнаружение кожных симптомов, таких как симптом «лимонной корки», втяжения кожи, при клиническом обследовании достоверно чаще встречалось в группе AP+ (28% $n=14$  и 8,5% $n=3$  в группе AP-) ( $p=0,05$ ). Средний размер опухоли при УЗИ и ММГ существенно не отличался в двух группах, и составил  $2,8 \pm 0,1$  см и  $2,9 \pm 0,2$  см ( $p > 0,05$ ) по данным УЗИ в исследуемых группах, соответственно и  $2,9 [\pm 0,1]$  см и  $2,7 \pm 0,1$  см см при проведении ММГ ( $p > 0,05$ ). В группе AP+ 86% ( $n=43$ ) опухолей имели строение инфильтративного рака, в группе AP- 80% ( $n=28$ ). Однако, также встречались и другие гистологические подтипы. (Таблица 6).

**Таблица 6-** Распределение больных по гистотипу в зависимости от рецепторного статуса опухоли

| Гистологическое строение опухоли          | Статус рецепторов андрогена                     |   |
|---|---|---|
|   | AP+ число больных<br>Абсолютное значение<br>(%) | AP- число больных<br>Абсолютное значение<br>(%) |
| Инфильтративный рак неспецифического типа | 43 (86%)  | 28 (80%)  |
| Дольковый рак                             | 3 (6%)  | 1 (2,8%)  |
| Редкие гистологические формы              | 4 (8%)  | 6 (17,1%)                                       |
| Всего:                                    | 50  | 35  |

Опухоли, экспрессирующие рецепторы андрогена были менее злокачественными. Так, в группе AP+ было два случая (4%) с 1 степенью злокачественности, преобладала 2 степень злокачественности (50% n=25), 3 степень у 18 пациенток (36%). Достоверная разница обнаружена при сравнении количества случаев опухолей, имеющих 3 степень злокачественности в двух группах, в группе AP- она встречалась у 21 (60%) пациентки (p=0,05).

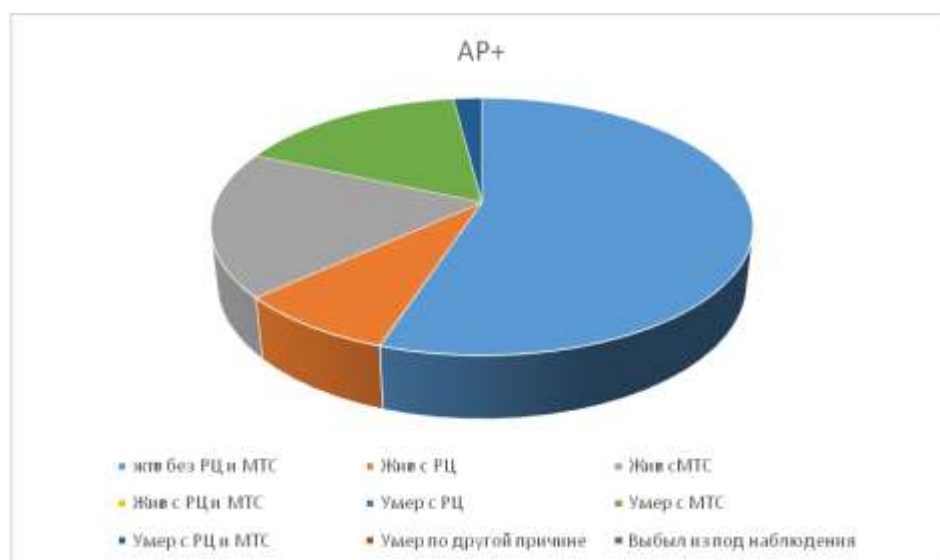
#### **Лечение пациентов ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли**

Подавляющее большинство пациенток как в первой (97% n=49), так и во второй (97% n=34) группе получили хирургическое лечение. При анализе объема проведенного хирургического лечения были получены следующие данные: в группе AP+, радикальная мастэктомия выполнена в 56% (n= 28) случаев, радикальная резекция в 40% (n=20) случаях и 1 (2%) случай санационной мастэктомии. Также в этой группе выполнено 3 профилактические мастэктомии и в 1 случае профилактическая овариэктомия. В группе AP- в 57,1% (n= 20) выполнена радикальная мастэктомия, в 37,1% (n= 13) радикальная резекция и 1 (2,8%) случай санационной мастэктомии.

### Отдаленные результаты лечения пациенток с ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли.

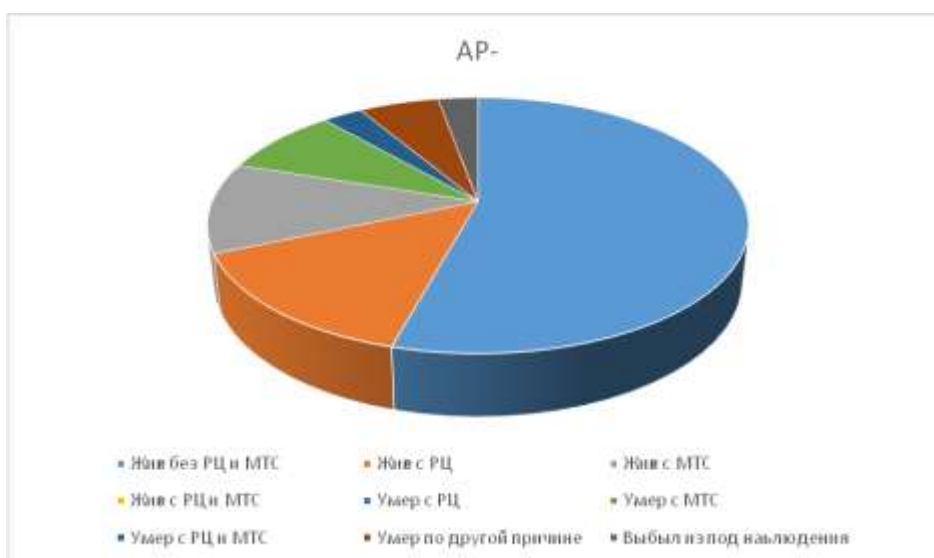
Медиана наблюдения за пациентами составила 36,8 месяцев [40,2±2,4 мес.]. За время наблюдения за пациентками исследуемых групп рецидив заболевания был зарегистрирован с практически одинаковой частотой в обеих группах: у пациенток группы AP- 14,2% (n=5) случаев, в группе AP+ в 8% (n=4) случаев ( $p>0,05$ ). Локализация рецидива в группе AP- п/о рубец в 100% случаев. Локализация рецидива в группе AP+ в 2 (4%)случаях- п/о рубец, и в 1 (2%) случае- молочная железа. Возникновение отдаленных метастазов так же с практически одинаковой частотой встречалось в обеих группах: 26% (n=13) в группе AP+ и 20% (n=7) в группе AP- ( $p>0,05$ ).

При изучении статуса пациенток на момент последнего контроля в сравниваемых группах, статистически достоверных различий найдено не было ( $p>0,05$ ). На момент последнего контроля в обеих группах были живы 80% пациенток (40 человек в 1 группе, и 28 во второй), в группе AP+ умерли 10 пациенток (20%), в группе AP- умерли 6 больных (17,1%)( $p>0,05$ ) (Рисунки 3 и 4).



**Рисунок 3** - Распределение больных ТН РМЖ в зависимости от статуса на момент последнего контроля в группе AP+





**Рисунок 4** - Распределение больных ТН РМЖ в зависимости от статуса на момент последнего контроля в группе AP-

### **Клиническое и прогностическое значение уровня экспрессии рецепторов андрогена**

Средний балл экспрессии рецепторов андрогена в группе AP+ (n=50) составил  $4,36 \pm 0,2$  балла. В зависимости от уровня экспрессии рецепторов пациентки были разделены на две подгруппы: со слабоположительной экспрессией (1-3 балла согласно методике Allred) - 19 (38%) и с высокоположительной экспрессией (4-8 балла)- 31 (62%), различия статистически достоверны ( $p=0,05$ ). Средний балл экспрессии в группе AP+ (1-3 балла) составил  $2,74 \pm 0,1$ , в группе AP (4-8 балла)-  $5,3 \pm 0,2$ .

Средний возраст пациенток составил  $52,5 \pm 3,1$  лет (медиана- 53,7, минимально- 31,1 лет, максимально- 78,8 лет) в группе AP+ (слабоположительный) и  $54,2 \pm 2,2$  лет (медиана- 54,3лет, минимально- 31,1лет, максимально- 79,2 лет) в группе AP+ (высокоположительный). Преимущественно в исследуемых группах также встречалась IIa стадия.

При сравнении данных клинического обследования (ММГ и УЗИ) выявлены следующие различия: средний размер опухолевого узла при проведении маммографии и ультразвукового исследования молочных желез и регионарных зон был больше в группе AP+ (4-8 балла) -  $3,1 \pm 0,2$  см и  $2,4 \pm 0,2$  см в группе

AP+(1-3 балла)( $p=0,05$ ). По количеству случаев обнаружения мультицентричного роста опухоли, наличия микрокальцинатов, состоянию кровотока, количеству пораженных регионарных лимфоузлов статистически значимых различий не было ( $p>0,05$ ).

### **Гистологические параметры опухоли в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена**

При гистологическом исследовании операционного материала в подавляющем большинстве случаев верифицирован инфильтративный рак неспецифического типа (94,7%,  $n=18$  и 80,6%,  $n=25$  соответственно), в группе AP+ (1-3 балла) был так же один случай (5,2%) слизистого рака, в то время как в группе AP+ (4-8 баллов) было по 3 случая (9,6%) долькового рака и редких форм (2 случая слизистого рака 6,4% и 1 случай тубулярного 3,2%)( $p>0,05$ ) (Таблица 7).

**Таблица 7** – Распределение больных AP+ ТН РМЖ по гистотипу в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена

| Гистологическое строение опухоли          | Уровень экспрессии рецепторов андрогена   |   |
|---|---|---|
|   | AP+<br>(слабоположительный<br>1-3 балла)<br>Число больных<br>Абсолютное значение<br>(%) | AP+<br>(высокоположительный<br>4-8 баллов)<br>Число больных<br>Абсолютное значение<br>(%) |
| Инфильтративный рак неспецифического типа | 18 (94,7%)  | 25 (80,6%)  |
| Дольковый рак                             | -   | 3 (9,6%)  |
| Редкие гистологические формы              | 1 (5,2%)<br>слизистый   | 3 (9,6%)  |
| Всего:                                    | 19  | 31  |

Анализируя данные, полученные после оценки степени злокачественности опухоли из операционного материала, статистически достоверных различий выявлено не было, вторая степень злокачественности встречалась в 57,8%( $n=11$ )

случаев в группе AP+ (1-3 балла) и в 45,1%(n=14) случаев во второй группе (p>0,05). Третья степень злокачественности встречалась реже, чем вторая в обеих группах и составила: 31,5%(n=6) в первой группе и 41,9%(n=13) во второй (p>0,05).

### **Лечение больных AP+ ТН РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена**

Комбинированное лечение заболевания (операция+ химиотерапия, операция+ лучевая терапия) проведено 11 (57,8%) пациенткам в группе AP+ (1-3 балла) и 17 (54,8%) в группе AP+ (4-8 баллов). Комплексное лечение (операция+ химиотерапия+ лучевая терапия) получили 7 (36,8%) пациенток в группе AP+ (1-3 балла) и 13 (41,8%) в группе AP+ (4-8 баллов).

При этом большая часть пациенток в обеих группах получила хирургическое лечение (n=18, 94,7% в 1 группе и n=30, 96,7% во второй группе). Достоверно чаще радикальная мастэктомия выполнялась пациенткам группы с высокоположительной экспрессией (64,5%, n=20), чем в группе AP+ (1-3 балла)- 7 (36,8%) (p=0,05).

### **Отдаленные результаты лечения пациенток с AP+ ТН РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена**

Медиана наблюдения за пациентами составила 36,8 месяцев [40,2±2,4 мес.]

При сравнении частоты обнаружения рецидивов заболевания и возникновения отдаленных метастазов статистически значимой разницы получено не было, рецидив заболевания возник у 3 пациенток (15,7%) группы AP+ (1-3 балла) и у одной пациентки из группы AP- (p>0,05). Метастазы заболевания встречались с примерно одинаковой частотой в двух группах: 6 (31,5%) случаев в 1 группе и 7 (22,5%) в группе AP+ (4-8 баллов). Различия статистически недостоверны (p>0,05) (Таблица 8).

**Таблица 8-** Частота рецидивов и метастазов у больных AP+ ТН РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена

| Частота рецидивов и метастазов | Уровень экспрессии рецепторов андрогена   |   |
|--------------------------------|---|---|
|                                | AP+<br>(слабоположительный<br>1-3 балла)<br>Число больных<br>Абсолютное значение<br>(%) | AP+<br>(высокоположительный<br>4-8 баллов)<br>Число больных<br>Абсолютное значение<br>(%) |
| Рецидив                        | 3 (15,7%)   | 1 (3,2%)  |
| метастазы                      | 6 (31,5%)   | 7 (22,5%)   |
| Всего:                         | 9 (47,2%)   | 8 (25,7%)   |

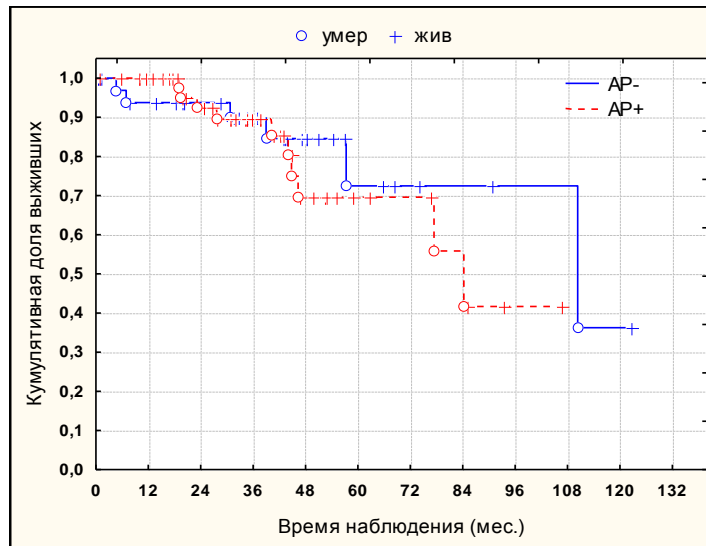
**Общая и безрецидивная выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли**

Медиана общей выживаемости пациенток с AP+ ТН РМЖ составила 80,3 месяца, в группе с отрицательной экспрессией- 102 месяца, различия статистически недостоверны ( $p=0,46$ ) (Таблица 9).

**Таблица 9-** Общая выживаемость пациенток ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли

| Рецепторный статус опухоли | Число больных | Общая выживаемость (%) |          |           |                |
|----------------------------|---------------|------------------------|----------|-----------|----------------|
|                            |               | 1-летняя               | 3-летняя | 5-летняя  | Медиана (мес.) |
| AP-                        | 35            | 93,7±4,3               | 81,8±8,0 | 72,5±12,8 | 102            |
| AP+                        | 50            | 100                    | 89,6±5,0 | 69,6±9,7  | 80,3           |

Следует отметить, что как при сравнении 5-летней, так и 3-летней общей выживаемости пациенток исследуемых групп статистически достоверных различий получено не было ( $p>0,05$ ) (Рисунок 5).



**Рисунок 5** - Общая выживаемость пациенток ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли

Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 64 месяца в Группе AP+, что статистически достоверно не отличается от выживаемости пациенток в группе AP-, где медиана не была достигнута ( $p=0,86$ ). При анализе 3-х и 5-летней безрецидивной выживаемости в двух группах статистически значимых различий также получено не было ( $p>0,05$ ) (Таблица 10).

**Таблица 10**- Безрецидивная выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли

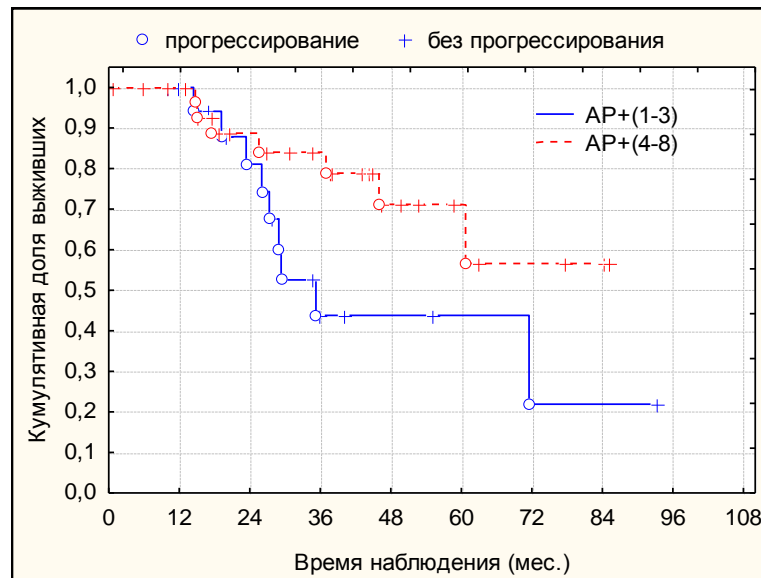
| Рецепторный статус опухоли | Безрецидивная выживаемость % |          |          |           |                |
|----------------------------|------------------------------|----------|----------|-----------|----------------|
|                            | Число больных                | 1-летняя | 3-летняя | 5-летняя  | Медиана (мес.) |
| AP-                        | 35                           | 93,7±4,3 | 72,7±8,3 | 51,8±11,8 | Не достигнута  |
| AP+                        | 50                           | 100      | 65,0±8,0 | 51,4±10,8 | 64,0           |

При сравнении показателей общей выживаемости пациенток с AP+ ТН РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена статистически значимых различий не было ( $p>0,05$ ). Показатели 3-летней и 5-летней выживаемости при низком уровне экспрессии составили 87,1±8,6% и 56,0±19,1% соответственно, при высоком уровне экспрессии AP- 91,5±5,8% и 76,8±10,7%

( $p>0,05$ ). Однако анализ показателей 5-летней безрецидивной выживаемости продемонстрировал, что выше было значение показателя кумулятивной доли выживших среди пациенток с высокоположительным AR+ ТН РМЖ ( $p=0,05$ ) (Таблица 11, Рисунок 6).

**Таблица 11-** Безрецидивная выживаемость пациенток AR+ ТН РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена

| Уровень экспрессии AR     | Безрецидивная выживаемость % |          |           |           |                |
|---------------------------|------------------------------|----------|-----------|-----------|----------------|
|                           | Число больных                | 1-летняя | 3-летняя  | 5-летняя  | Медиана (мес.) |
| AR+ (слабоположительный)  | 19                           | 100      | 56,7±12,1 | 38,7±12,4 | 41,2           |
| AR+ (высокоположительный) | 31                           | 100      | 75,6±9,5  | 75,6±9,5  | Не достигнута  |



**Рисунок 6** - Безрецидивная выживаемость пациенток AR+ ТН РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена

Исследование зависимости общей выживаемости пациенток от стандартных факторов прогноза течения заболевания (средний размер опухолевого узла, степень злокачественности опухоли, лимфоваскулярная инвазия, средний уровень Ki67) не показало статистически достоверных отличий в двух группах.

## ВЫВОДЫ

1. Доля ТН РМЖ среди всех случаев РМЖ составляет 18% (n= 113).
2. Частота опухолей с положительной экспрессией рецепторов андрогена при ТН РМЖ составляет 58,8%, с отрицательной — 41,1% (p=0,05).
3. Особенности клинического течения АР+ТН РМЖ: преобладает IIa стадия заболевания и II степень злокачественности опухоли (p=0,05); АР-ТН РМЖ: преобладает IIa стадия заболевания и III степень злокачественности опухоли (p=0,05). Средний уровень экспрессии Ki67 достоверно выше в группе с отрицательной экспрессией АР- 58,8±5,3% против 41,2±5,3% в группе АР+ (p=0,05). Лимфо-вазкулярная инвазия преобладает в группе опухолей с отрицательной экспрессией АР по сравнению с АР+: 54,3% и 32%, соответственно (p=0,05).
4. Наличие положительной экспрессии рецепторов андрогена при ТН РМЖ не является независимым фактором прогноза и не оказывает влияние на показатели ОВ и БРВ больных (p>0,05). Достоверным фактором неблагоприятного прогноза возврата заболевания ТН РМЖ является низкий уровень экспрессии АР (0-3 балла согласно методике Allred ) по сравнению с высоким. Показатели 5-летней БРВ составляют 38,7±12,4% и 75,6±9,5%, соответственно (p=0,05).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение наличия и уровня экспрессии рецепторов андрогена может быть рекомендовано для проведения в рутинной практике у больных РМЖ, в качестве дополнительного критерия гормоночувствительности опухоли, а также для более точной верификации молекулярного подтипа опухоли.
2. В группе ТН РМЖ рецепторы андрогена могут быть использованы в качестве прогностического маркера течения заболевания.
3. Учитывая ограниченные возможности в лечении пациенток с ТН РМЖ, рецепторы андрогена могут быть использованы в качестве мишени для гормональной терапии.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Шагина, Н.Ю. Тройной негативный рак молочной железы. Современные представления о клинических и биологических особенностях заболевания / Н.Ю. Шагина, И.К. Воротников, Н.И. Мехтиева, С.Б. Поликарпова, В.Е. Пономарев, В.В. Селиванов. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи- 2018. – Т.10. – №3. - С. 59-64.
2. Шагина, Н.Ю. Тройной негативный рак молочной железы: особенности клинического течения в зависимости от статуса рецепторов андрогена и уровня их экспрессии / Н.Ю. Шагина, И.К. Воротников, С.Б. Поликарпова, Ф.А. Шамилов, В.Ю. Кирсанов, Е.А. Богуш. // Медицинский алфавит – 2020. – №20 - С. 34- 37.
3. Пономарев, В.Е. Первично- операбельный рак молочной железы: молекулярно- биологические подтипы и морфологические факторы прогноза / В.Е. Пономарев, С.Б. Поликарпова, Н.И. Мехтиева, Н.Ю. Шагина и др. //Сеченовский вестник- 2019. – Т.10. – №2. – С. 5- 13.