



Н.Ю. Шагина



И.К. Воротников



С.Б. Поликарпова



Ф.А. Шамилов



В.Ю. Кирсанов



Е.А. Богуш

Тройной негативный рак молочной железы: особенности клинического течения в зависимости от статуса рецепторов андрогена и уровня их экспрессии

Н.Ю. Шагина, аспирантка кафедры онкологии института клинической медицины¹
И.К. Воротников, д.м.н., проф., зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения № 5 (онкомаммология)²

С.Б. Поликарпова, д.м.н., проф. кафедры онкологии института клинической медицины¹
Ф.А. Шамилов, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (онкомаммология)²

В.Ю. Кирсанов, к.м.н., доцент кафедры онкологии института клинической медицины¹
Е.А. Богуш, к.м.н., ассистент кафедры онкологии института клинической медицины¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Triple negative breast cancer: features of clinical course depending on status of androgen receptors and level of its expression

N. Yu. Shagina, I. K. Vortnikov, S. B. Polikarpova, F. A. Shamilov, V. Yu. Kirsanov, E. A. Bogush

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin; Moscow, Russia

Резюме

В работе проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости 85 пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ТН РМЖ) в зависимости от рецепторного статуса опухоли, а также в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена у больных АР+ТН РМЖ (58,8%; n = 50). Полученные результаты позволяют предположить прогностическую ценность рецепторов андрогена на поверхности клеток ТН РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рецепторы андрогена.

Summary

In the present work, the indicators of overall and disease-free survival of 85 patients with triple negative breast cancer (TNBC) depending on the receptor status of the tumor, as well as depending on the level of expression of androgen receptors in patients with AR+ TNBC (58.8%; n = 50) were analyzed. The results suggest the prognostic value of androgen receptors on the surface of TNBC's cells.

Key words: breast cancer, triple negative breast cancer, androgen receptors.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин. Тройной негативный рак молочной железы характеризуется агрессивным течением с высоким риском рецидивирования и возникновения метастазов. По данным различных исследований, *тройной негативный* (ТН) РМЖ составляет от 10–14% [1, 2] до 22–24% [3, 4] всех гистологических вариантов РМЖ. При этом необходимо уточнить, что указанная частота ТН РМЖ во многом зависит от того, каких пороговых значений экспрессии рецепторов эстрогенов придерживаются авторы исследований.

В отличие от других подтипов РМЖ, этот чаще встречается у молодых женщин и женщин пременопаузального периода (до 50 лет) [5, 6].

В связи с этим разработка всех аспектов данной проблемы является чрезвычайно актуальной. Особенностью ТН РМЖ является его выраженная связь с наличием мутации генов *BRCA*, от-

вечающих за репарацию двухцепочечных разрывов ДНК. В большинстве случаев эти мутации являются наследуемыми, но встречаются также соматические мутации *BRCA* в опухолевой ткани [7, 8, 9]. Кроме того, для ТН РМЖ описаны варианты, при которых отсутствует выявляемая мутация генов *BRCA*, но опухоли имеют фенотип, характерный для *BRCA*-ассоциированного рака и обусловленной *BRCA*-мутацией генетической нестабильности [10, 11].

Кроме того, по данным некоторых исследований, при ТН РМЖ отмечается высокая частота мутаций *p53*, определяющих в том числе и геномную нестабильность опухоли [12, 13]. Авторами было установлено, что от экспрессии базальных маркеров напрямую зависят частота проявления местных рецидивов, а также выживаемость больных ТН РМЖ. Поэтому можно сказать, что наличие иммуногистохимических признаков истинного базальноподобного генетического подтипа РМЖ свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе [14].

На сегодняшний день нет единого мнения о роли уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Вместе с тем имеется ряд публикаций о наличии AR, определяемых с помощью иммуногистохимического метода, в клетках РМЖ, что говорит о возможности определения данного маркера в рутинной практике [15].

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования были изучены 113 историй болезни пациенток с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом тройного негативного рака молочной железы, получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н. Н. Блохина (г. Москва) с 2008 по 2015 год. Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов андрогена было выполнено в 85 случаях из 113. Средний возраст пациенток с ТНРМЖ составил $54,5 \pm 1,1$ года [28,9–79,2]. Максимальное число наблюдений (37,2%; $n = 42$) покрывало возрастную группу 50–59 лет. Па-стадия заболевания диагностирована в 33,6% случаев ($n = 38$). Преимущественно пациентки получали хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией ($n = 37$; 32,7%) или комплексное лечение (операция с последующим химиолучевым лечением) в 34 случаях (30,0%).

В связи с отсутствием установленных пороговых значений при оценке экспрессии рецепторов андрогенов в 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 ядерная экспрессия маркера только в инвазивном компоненте опухоли; цитоплазматическая и мембранная экспрессии рецептора андрогенов не учитывались. При оценке экспрессии по схеме Allred исследуемая популяция пациенток была разделена на две группы: первая группа (AR+) составила 58,8% ($n = 50$), вторая (AR–) – 41,1% ($n = 35$).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10. Использовались корреляционный анализ по Спирмену, тест Манна-Уитни,

Таблица 1
Распределение больных ТН РМЖ в зависимости от морфологических характеристик опухоли и статуса рецепторов андрогена

Морфологический признак	Статус рецепторов андрогена		P
	AR+, абс. значение (%)	AR–, абс. значение (%)	
Средний размер опухолевого узла (см)	$2,8 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,4$	$> 0,05$
Инфильтративный рак (n)	43 (86,0%)	28 (80,0%)	$> 0,05$
Дольковый рак (n)	3 (6,0%)	1 (2,8%)	$> 0,05$
Редкие формы РМЖ (n)	4 (8,0%)	6 (17,1%)	$> 0,05$
I степень злокачественности (n)	2 (4,0%)	–	$> 0,05$
II степень злокачественности (n)	25 (50,0%)	13 (37,1%)	$> 0,05$
III степень злокачественности (n)	18 (36,0%)	21 (60,0%)	0,05
Средний уровень Ki-67 после операции (%)	$44,0 \pm 4,6$	$53,8 \pm 6,3$	$> 0,05$
Лимфоваскулярная инвазия (n)	16 (32,0%)	19 (54,3%)	0,05

методом Каплана-Мейера проанализированы показатели общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах.

Результаты

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 $53,5 \pm 2,1$ года в первой группе (AR+) и $56,8 \pm 1,7$ года – во второй (AR–) ($p > 0,05$). В обеих группах преобладала Па-стадия: 32,0% ($n = 16$) в группе с положительной экспрессией рецепторов андрогена и 48,5% ($n = 17$) – в группе AR–. В большинстве наблюдений пациентки обеих групп находились в состоянии менопаузы: 64,0% ($n = 32$) и 74,2% ($n = 26$) ($p > 0,05$).

Как видно из табл. 1, в случаях ТН РМЖ с отрицательной экспрессией AR преобладают III степень злокаче-

ственности опухоли, а также случаи лимфоваскулярной инвазии опухоли. По остальным параметрам статистически значимых различий не было.

Медиана наблюдения за пациентками составила 36,8 месяца [$40,2 \pm 2,4$]. За время наблюдения рецидив заболевания был зарегистрирован с практически одинаковой частотой в обеих группах: у пациенток группы AR– в 14,2% ($n = 5$) случаев, в группе AR+ в 8,0% ($n = 4$) случаев ($p > 0,05$).

Отдаленные метастазы также встречались с практически одинаковой частотой в обеих группах: 26,0% ($n = 13$) в группе AR+ и 20,0% ($n = 7$) в группе AR– ($p > 0,05$).

Клиническое и прогностическое значение уровня экспрессии рецепторов андрогена

Средний балл экспрессии рецепторов андрогена в группе AR+ ($n = 50$) составил $4,36 \pm 0,2$ балла. В зависимости от уровня экспрессии рецепторов пациентки были разделены на две под-

Таблица 2
Распределение больных AR+ ТН РМЖ в зависимости от клинических характеристик заболевания и уровня экспрессии рецепторов андрогена

Клинические признаки	Уровень экспрессии рецепторов андрогена		p
	AR+ (слабоположительный, 1–3 балла), абс. значение (%)	AR+ (высокоположительный, 4–8 баллов), абс. значение (%)	
IIa-стадия	6 (31,5)	10 (32,2)	$> 0,05$
Менопауза	12 (63,1)	20 (64,5)	$> 0,05$
Мутации в гене BRCA1	–	3 (15,7)	$> 0,05$
Средний размер опухолевого узла (см)	$3,2 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,2$	$> 0,05$
Средний размер опухолевого узла по ММГ (см)	$2,4 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2$	0,05
Средний размер опухолевого узла по УЗИ (см)	$2,4 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,2$	0,05
Частота возникновения рецидива	3 (15,7)	1 (3,2)	$> 0,05$
Частота возникновения метастазов	6 (31,5)	7 (22,5)	$> 0,05$

Таблица 3
Распределение больных AP+ ТН РМЖ в зависимости от морфологических характеристик опухоли и уровня экспрессии рецепторов андрогена

Морфологические признаки	Уровень экспрессии рецепторов андрогена		p
	AP+ (слабоположительный, 1–3 балла), абс. значение (%)	AP+ (высокоположительный, 4–8 баллов), абс. значение (%)	
Инфильтративный рак неспецифического типа	18 (94,7)	25 (80,6)	> 0,05
Лимфоваскулярная инвазия	5 (26,3)	11 (35,4)	> 0,05
I степень злокачественности	–	1 (3,2)	> 0,05
II степень злокачественности	11 (57,8)	14 (45,1)	> 0,05
III степень злокачественности	6 (31,5)	13 (41,9)	> 0,05

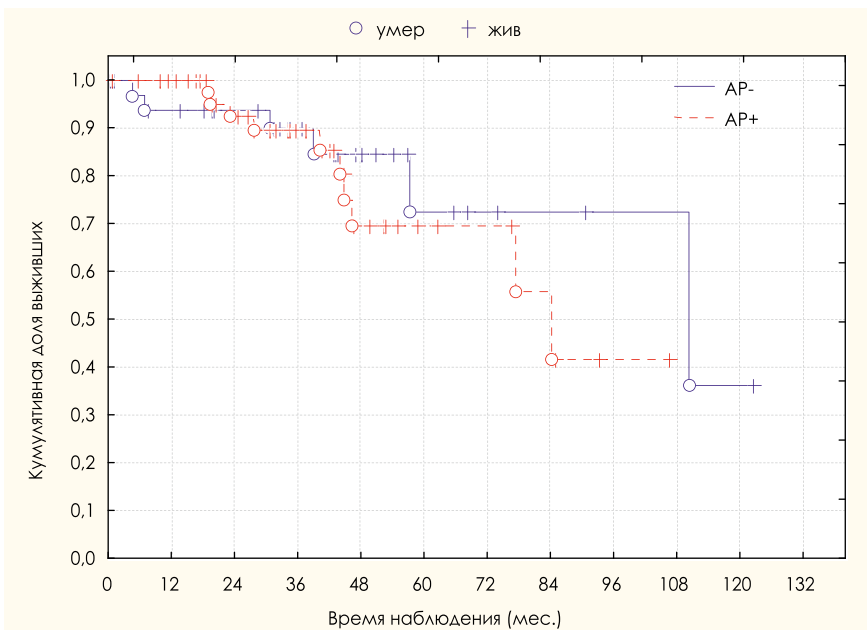


Рисунок 1. Общая выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли.

группы: со слабоположительной экспрессией (1–3 балла согласно методике Allred) – 19 человек (38%) и с высокоположительной экспрессией (4–8 баллов) – 31 человек (62%). Таким образом, при ТН РМЖ опухолей с высокоположительной экспрессией оказалось достоверно больше ($p = 0,05$). Средний балл экспрессии в группе AP+ (1–3 балла) составил $2,74 \pm 0,10$, в группе AP (4–8 баллов) – $5,30 \pm 0,20$, различия статистически достоверны ($p = 0,05$).

При сравнении данных клинического обследования (ММГ и УЗИ) выявлены различия. Средний размер опухолевого узла при проведении маммографии и ультразвукового исследования молочных желез и регионарных зон был больше в группе AP+ (4–8 баллов) – $3,1 \pm 0,2$ см и $2,4 \pm 0,2$ см – в группе AP+ (1–3 балла) ($p = 0,05$). Мутации в гене *BRCAl* были обнаружены только в группе со слабоположительной экспрессией рецепторов андрогена, у 3 (15,7%)

пациенток, в группе AP+ (4–8 баллов) не было ни одного случая обнаружения мутации.

При сравнении исследуемых подгрупп по морфологическим характеристикам опухоли достоверных различий обнаружено не было.

Медиана общей выживаемости пациенток с AP+ ТН РМЖ составила 80,3 месяца, в группе с отрицательной экспрессией – 102 месяца, однако эти различия оказались статистически недостоверными ($p = 0,46$).

Следует отметить, что при сравнении трех- и пятилетней общей выживаемости среди пациенток исследуемых групп статистически достоверных различий получено не было ($p > 0,05$).

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 трех- и пятилетней безрецидивной

выживаемости в двух группах статистически значимых различий также получено не было ($p > 0,05$).

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 трех- и пятилетней общей выживаемости составили $87,1 \pm 8,6$ и $56,0 \pm 19,1$ в группе с низким уровнем экспрессии AP и $91,5 \pm 5,8$ и $76,8 \pm 10,7$ – в группе высокоположительной экспрессии. Однако анализ показателей безрецидивной выживаемости показал, что выше было значение показателя кумулятивной доли выживших при высокоположительном AP+ ТН РМЖ ($p = 0,05$).

Выводы

При ТН РМЖ положительная экспрессия рецепторов андрогена обнаружена в большинстве случаев (58,8%; $n = 50$), реже – отрицательная (41,1%; $n = 35$), при этом преобладала высокоположительная экспрессия AP ($p = 0,05$). Положительная экспрессия AP чаще встречалась в возрастной группе 60–69 лет (57,9%; $n = 11$), опухоли с отрицательной экспрессией преимущественно обнаруживались у пациенток возрастной группы от 70 лет и старше (46,7%; $n = 7$) ($p > 0,05$).

Наибольшее число случаев ТН РМЖ с III степенью злокачественности приходилось на группу AP– и составило 60,0% случаев ($n = 21$) ($p = 0,05$). В группе AP+ III степень злокачественности была зарегистрирована в 38,0% случаев ($n = 19$) и преобладала II степень злокачественности.

Показатели общей и безрецидивной выживаемости, в зависимости от рецепторного статуса опухоли, не имели статистически достоверных отличий.

Показатель безрецидивной выживаемости был достоверно выше в группе AP+ ТН РМЖ с высокоположительной экспрессией ($p = 0,05$).

Заключение

Частота встречаемости AP+ ТН РМЖ, по данным различных авторов, варьирует от 10 до 90% [16, 17]. В ходе нашей работы положительная экспрессия рецепторов андрогена была обнаружена в 58,8% ($n = 50$) случаев.

Наше исследование показало, что среди ТН РМЖ преимущественно встречается инфильтративный рак неспецифического типа, однако опухоль может быть представлена редкими гистологическими формами – слизистой, медуллярной, папиллярной и т.д. При ТН РМЖ достоверно чаще преобладают III степень злокачественности, лимфоваскулярная опухолевая инвазия, высокие показатели индекса Ki-67, что свидетельствует об агрессивном поведении данного подтипа РМЖ. Эти данные не противоречат результатам мировых исследований [18, 19, 20]. Основываясь на результатах, полученных в ходе исследования, можно предположить прогностическую значимость экспрессии рецепторов андрогена, а также рассматривать данный маркер в качестве мишени для гормональной терапии.

Список литературы

1. Карселадзе Д. А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности). / Д. А. Карселадзе – Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. – 2010. – 25 с.
2. Рак молочной железы: пер. с англ. / под ред. У.И. Чен, Э. Уордм. – М.: Рид Эдасвер, 2009. – 205 с.
3. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis / N.M. Tun [et al.] // Clin. Genet. – 2014. – Vol. 85 (1). – P. 43–48.
4. Семиглазов В. В. Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузов Под ред. Семиглазова В. Ф. – М.: Медпресс-информ. – 2009. – 172 с.
5. Carey L. Triple negative breast cancer: disease entity or fudge of convenience? / L. Carey [et al.] // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2010 Dec. – Vol. 7, N 12. – P. 683–692.
6. Jönsson G., Staaf J., Vallon-Christersson J., Ringner M., Holm K., Hegardt C., et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. Breast Cancer Res 2010; Vol. 12: p. 42.
7. Поддубная И. В. Морфология тройного негативного рака молочной железы. / И. В. Поддубная, А. И. Карселадзе, Е. Е. Кулевич // Архив патологии 2010. – 72 (2). – С. 8–12.
8. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers / Lips E. H., Mulder L., Oonk A., van der Kolk L. E., Hogervorst F. B., Imholz A. L., Wesseling J., Rodenhuis S., Nederlof P. M. // Br. J. Cancer. – 2013. – Vol. 108, N 10. – P. 2172–2177.
9. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. / Е. М. Аксель // Маммология. – 2006. – № 1. – С. 9–13.
10. Карселадзе Д. А. Морфология тройного негативного рака молочной железы / Д. А. Карселадзе, И. В. Поддубная, А. И. Карселадзе // Арх. патол. – 2010. – Т. 72. – № 2. – С. 8–12.
11. Кит О. И. Частота встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы в зависимости от репродуктивного статуса / О. И. Кит [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2014. – № 5 (19). – С. 24–27.
12. Пак Д. Д. Подтипы рака молочной железы / Д. Д. Пак, Е. А. Рассказова, Т. В. Данилова // Опухоли женской репродуктивной системы. – № 4. – 2012. – С. 13–18.

Для цитирования: Шагина Н. Ю., Воронников И. К., Поликарпова С. Б., Шамилов Ф. А., Кирсанов В. Ю., Богущ Е. А. Тройной негативный рак молочной железы: особенности клинического течения в зависимости от статуса рецепторов андрогена и уровня их экспрессии. Медицинский алфавит. 2020 (20): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-34-37>.

For citation: Shagina N. Yu., Voronnikov I. K., Polikarpova S. B., Shamilo F. A., Kirsanov V. Yu., Bogush E. A. Triple negative breast cancer: features of clinical course depending on status of androgen receptors and level of its expression. Medical alphabet 2020 (20): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-34-37>.

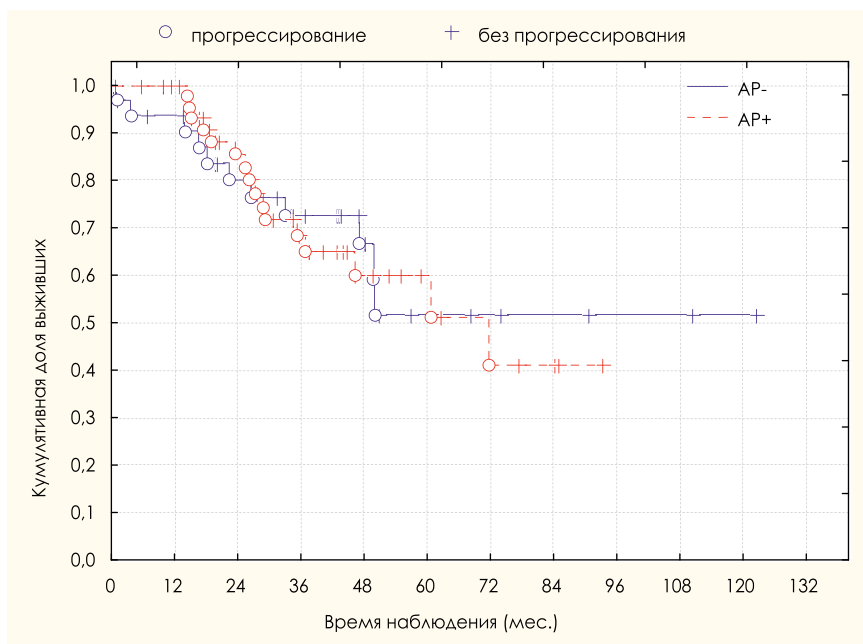


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных ТН РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли.

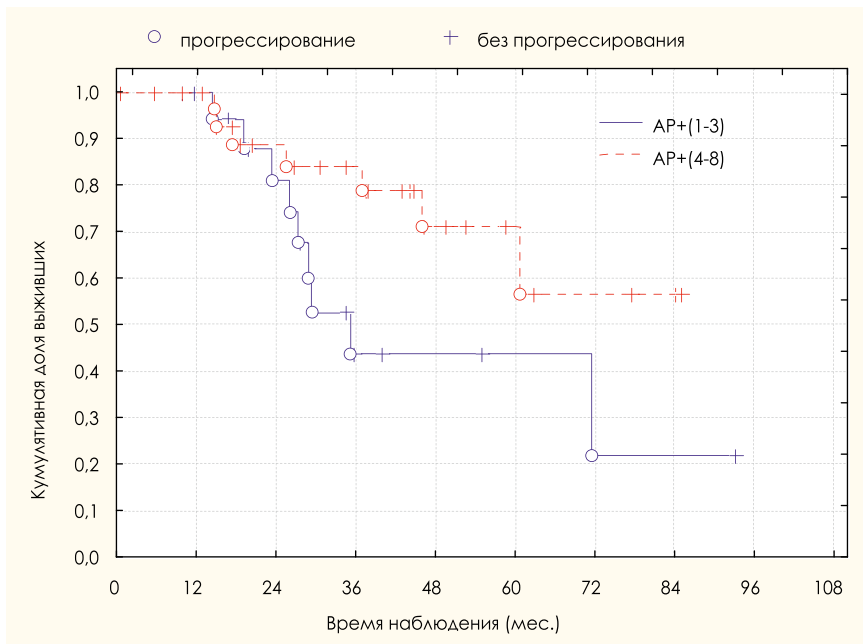


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость пациенток с AP+ ТН РМЖ в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогена.

13. Петка В. В. Возрастные особенности рака молочной железы / В. В. Петка [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 24–26.
14. Тюлядин С. А. Тройной негативный рак молочной железы / С. А. Тюлядин, М. Б. Стенина, М. А. Фролова // Практическая онкология. – 2010. – № 11 (4). – С. 247–252.
15. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2011 Apr. – Vol. 17, N7. – P. 1867–1874.
16. Shah P. D. The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer / P. D. Shah, A. Guadalupe, T. A. Traina // Women's Health. – 2013. – Vol. 9, N4. – P. 351–360.
17. Нефедова Н. А. Клинико-морфологическая характеристика подтипов тройного негативного рака молочной железы / Н. А. Нефедова, Н. В. Данилова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–5. – С. 881–885.
18. Поддубная И. В. Тройной негативный рак молочной железы / И. В. Поддубная, Д. А. Карселадзе // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – № 20 (3). – С. 12–20.
19. Середина Е. Н. Клинико-морфологическая характеристика тройного негативного рака молочной железы / Е. Н. Середина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 92–93.
20. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? / M. Brys // Med. Sci. Monit. – 2000 Mar-Apr. – Vol. 6, N2. – P. 433–438.