

# Прогностическая роль клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным раком молочной железы

Н.Ю. Саманева<sup>✉1</sup>, Л.Ю. Владимирова<sup>1</sup>, И.В. Колядина<sup>2</sup>, Е.М. Франциянц<sup>1</sup>, А.Э. Сторожакова<sup>1</sup>, В.А. Бандовкина<sup>1</sup>, Е.А. Калабанова<sup>1</sup>, С.Н. Кабанов<sup>1</sup>, Я.В. Светицкая<sup>1</sup>, А.В. Тишина<sup>1</sup>, М.О. Ежова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции как в структуре онкологической заболеваемости, так и статистике мировой смертности у женщин. Проблеме гормонозависимости уделяется достаточно большое внимание, однако до сих пор нерешенными остаются вопросы использования прогностических маркеров и предикторов в рутинной практике онколога.

**Цель.** Изучить и проанализировать прогностическое значение клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным РМЖ, получивших неоадъювантную химиотерапию.

**Материалы и методы.** В исследование включены 162 женщины с местно-распространенным первично неоперабельным HER2-негативным РМЖ. Больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 58 больных, у которых наблюдалось раннее прогрессирование заболевания в сроки от 6 до 12 мес после радикального хирургического лечения. Во 2-ю группу включены 104 пациентки с отсутствием прогрессирования в течение 2 лет после радикального хирургического лечения. Во всех случаях диагноз верифицирован гистологически, иммуногистохимически. Радиоиммунным методом определяли уровень пролактина, прогестерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона, тестостерона и кортизола. В качестве рефересных значений использованы показатели маркеров в крови – образцы плазмы 20 здоровых доноров. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 7.0 и MedCalc (версия 9.3.5.0). Все больные получили противоопухолевое комплексное лечение согласно клиническим рекомендациям.

**Результаты.** При анализе общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БВ) у больных в 1-й группе получены следующие результаты: медиана БВ при люминальном В подтипе – 9 мес, при тройном негативном раке (ТНР) – 8 мес. Полугодовая БВ при люминальном В подтипе – 87,5%, при ТНР – 79,4%,  $p=0,37985$ . Одногодичная БВ независимо от биологического подтипа  $1,72 \pm 1,7\%$ . ОВ при люминальном В подтипе – 25 мес, при ТНР – 26 мес. Однолетняя ОВ при люминальном В подтипе – 100%, при ТНР – 93,9%,  $p=0,138$ ; 2-летняя ОВ при люминальном В подтипе – 54,2%, при ТНР – 55,9%,  $p=0,697$ ; 3-летняя ОВ при люминальном В подтипе – 37,5%, а при ТНР – 41,2%,  $p=0,639$ . При анализе ОВ и БВ у больных 2-й группы получили следующие результаты. Медиана БВ при всех биологических подтипах не достигнута. Трехлетняя выживаемость во всей группе независимо от биологического подтипа составила 100%. Медиана ОВ у всех больных независимо от подтипа РМЖ не достигнута. Трехлетняя ОВ составила 100%. Изучение гормонального фона в динамике лечения показало снижение уровня эстрадиола крови в 1,6 раза во всех группах больных. В 1-й группе отмечено снижение показателей прогестерона в 2,1 раза, тестостерона – в 2,4 раза и ЛГ – в 2,1 раза при всех биологических подтипах РМЖ ( $p \leq 0,05$ ). Во 2-й группе имели снижение уровня кортизола в 2 раза и пролактина в 3 раза при всех биологических подтипах РМЖ, повышение уровня ЛГ в 1,6 раза при люминальном А и В подтипах.

**Заключение.** Выявлено схожее агрессивное течение заболевания при ТНР и люминальном раке с первичной гормонорезистентностью. Исследование половых гормонов, гормонов гипофиза и кортизола у больных РМЖ вне зависимости от биологического подтипа имеет важное клиническое значение. Все это необходимо учитывать при прогнозировании течения заболевания и выработке дальнейшей лечебной тактики.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, общая выживаемость, гормонорезистентность, половые гормоны, кортизол

**Для цитирования:** Саманева Н.Ю., Владимирова Л.Ю., Колядина И.В., Франциянц Е.М., Сторожакова А.Э., Бандовкина В.А., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Светицкая Я.В., Тишина А.В., Ежова М.О. Прогностическая роль клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным раком молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 82–87. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200716

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Саманева Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0843-6012; SPIN-код: 1181-0659

Владимирова Любовь Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №1, рук. отд. лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: lubovurieva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4822-5044; SPIN-код: 4857-6202

Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

<sup>✉</sup>Natalia Iu. Samaneva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: prettyfairy19@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0843-6012; SPIN code: 1181-0659

Liubov Iu. Vladimirova – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: lubovurieva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4822-5044; SPIN code: 4857-6202

Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

# Prognostic role of clinical and biological factors and parameters of hormonal profile in patients with primary inoperable HER2-negative breast cancer

Natalia Iu. Samaneva<sup>✉1</sup>, Liubov Iu. Vladimirova<sup>1</sup>, Irina V. Kolyadina<sup>2</sup>, Elena M. Frantsiyants<sup>1</sup>, Anna E. Storozhakova<sup>1</sup>, Valeriya A. Bandovkina<sup>1</sup>, Elena A. Kalabanova<sup>1</sup>, Sergei N. Kabanov<sup>1</sup>, Iana V. Svetitskaya<sup>1</sup>, Anna V. Tishina<sup>1</sup>, Mariia O. Ezhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Relevance.** Breast cancer (BC) is among the most common cancers and the leading causes of cancer death in women worldwide. Much attention is paid to the problem of its hormoneresistance; however, the issues of using prognostic markers and predictors in routine cancer clinical practice remain unresolved.

**Aim.** Study and analysis of prognostic significance of clinical and biological factors and parameters of the hormonal profile in patients with primary inoperable HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy.

**Materials and methods.** The study included 162 patients with locally advanced primary inoperable HER2-negative breast cancer. Patients were divided into 2 groups. Group 1 included 58 patients with early disease progression within 6 to 12 months after radical surgical treatment. Group 2 included 104 patients with no disease progression within 2 years after radical surgical treatment. In all cases, diagnosis was verified histologically and immunohistochemically. Levels of prolactin, progesterone, estradiol, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone, testosterone and cortisol were measured by RIA. The blood plasma values in 20 healthy donors were used as reference one. The data were processed using the Statistica 7.0 and MedCalc (version 9.3.5.0) programs. All patients received combination antitumor treatment according to clinical guidance.

**Results.** An analysis of the overall (OS) and event-free (EFS) survival in group 1 showed that the median EFS in patients with luminal B BC was 9 months, with triple-negative BC (TNBC) – 8 months. 6-month EFS in luminal B subtype was 87.5%, in TNBC – 79.4%,  $p=0.37985$ . 1-year EFS was  $1.72\pm 1.7\%$  regardless of the biological subtype. The median OS in luminal B BC was 25 months, in TNBC – 26 months. 1-year OS in luminal B BC – 100%, in TNBC – 93.9%,  $p=0.138$ . 2-year OS in luminal B BC – 54.2%, in TNBC – 55.9%,  $p=0.697$ . 3-year survival in luminal B BC – 37.5%, in TNBC – 41.2%,  $p=0.639$ . An analysis of OS and EFS in group 2 showed that the median EFS was not reached for all biological subtypes. 3-year survival in the group was 100% regardless of the biological subtype. The median OS was not reached for all biological subtypes. 3-year OS in the group was 100%. An analysis of the hormonal profile in the treatment dynamics showed decreased levels of estradiol in all groups of patients (by 1.6 times). In group 1, progesterone was decreased by 2.1 times, testosterone by 2.4 times and LH by 2.1 times in all BC subtypes ( $p\leq 0.05$ ). Patients of group 2 showed 2 times reduced cortisol and 3 times reduced prolactin in all BC subtypes, while LH levels were elevated by 1.6 times in luminal A and B BC.

**Conclusion.** Aggressive course was observed similarly in triple-negative cancer as well as in luminal cancer with primary hormone resistance. Studying of pituitary and sex hormones and cortisol have a great clinical significance in patients with all biological subtypes of BC. This should be taken into account when predicting the course of the disease and developing further treatment options.

**Keywords:** breast cancer, chemotherapy, overall survival, hormoneresistance, sex hormones, cortisol

**For citation:** Samaneva NIu, Vladimirova LIu, Kolyadina IV, Frantsiyants EM, Storozhakova AE, Bandovkina VA, Kalabanova EA, Kabanov SN, Svetitskaya IaV, Tishina AV, Ezhova MO. Prognostic role of clinical and biological factors and parameters of hormonal profile in patients with primary inoperable HER2-negative breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (1): 82–87. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200716

Францияз Елена Михайловна – д-р биол. наук, проф., зам. ген. дир. по науке, рук. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: super.gormon@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3618-6890; SPIN-код: 9427-9928

Сторожакова Анна Эдуардовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: maymur@list.ru; ORCID: 0000-0003-0965-0264; SPIN-код: 2804-7474

Бандовкина Валерия Ахтямовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: valerryana@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2302-8271; SPIN-код: 8806-2641

Калабанова Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0158-3757; SPIN-код: 9090-3007

Кабанов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8628-4240; SPIN-код: 6369-0824

Светицкая Яна Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лекарственного лечения опухолей, врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: tenero\_passione@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5371-0709

Тишина Анна Викторовна – врач отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: tishina@sc-te.ru; ORCID: 0000-0002-7990-8710; SPIN-код: 7686-3707

Ежова Мария Олеговна – врач клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: masha-vrach@mail.ru

Elena M. Frantsiyants – D. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: super.gormon@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3618-6890; SPIN code: 9427-9928

Anna E. Storozhakova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: maymur@list.ru; ORCID: 0000-0003-0965-0264; SPIN code: 2804-7474

Valeriya A. Bandovkina – Cand. Sci. (Biol.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: valerryana@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2302-8271; SPIN code: 8806-2641

Elena A. Kalabanova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: alenakalabanova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0158-3757; SPIN code: 9090-3007

Sergei N. Kabanov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: introitus@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8628-4240; SPIN code: 6369-0824

Iana V. Svetitskaya – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: tenero\_passione@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5371-0709

Anna V. Tishina – oncologist, National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: tishina@sc-te.ru; ORCID: 0000-0002-7990-8710; SPIN code: 7686-3707

Mariia O. Ezhova – doctor, National Medical Research Centre for Oncology. E-mail: masha-vrach@mail.ru

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место как в структуре онкологической заболеваемости (25,2% всех злокачественных опухолей), так и статистике мировой смертности у женщин (14,7% смертей от злокачественных новообразований) [1, 2]. В настоящее время РМЖ представляется не единообразным заболеванием, а гетерогенной опухолью с различными биологическими подтипами, которые характеризуются разными эпидемиологическими факторами риска [3–5]. У молодых женщин по сравнению с женщинами в менопаузе РМЖ развивается в условиях другого гормонального фона. У них наблюдаются высокие концентрации стероидных гормонов, циклическое изменение их соотношения и больший процент эпителиальных клеток молочной железы, не прошедших все этапы своего онтогенеза. Проводя анализ гормональной насыщенности опухолевой ткани у больных РМЖ различного возраста, можно выделить общую направленность изменений в сторону гиперпролактинемии, абсолютной или относительной гиперэстрогении, гипоандрогении и прогестеронового дефицита [6, 7]. Стероидные гормоны являются главными стимуляторами роста и развития РМЖ. Как известно, около 70% злокачественных опухолей молочной железы содержат рецепторы стероидных гормонов, что является основанием для проведения гормонотерапии у большинства больных РМЖ [8, 9]. Эндокринотерапия является основным видом лечения больных с гормоночувствительным РМЖ; однако эта терапия не всегда оправдывает надежды врача-онколога, и в ряде случаев мы видим развитие эндокринорезистентности. Резистентность к гормональной терапии может быть первичной или вторичной. Первичная резистентность проявляется прогрессированием в течение первых 2 лет адъювантной эндокринной терапии либо в течение первых 6 мес 1-й линии эндокринной терапии по поводу метастатического РМЖ. Под вторичной резистент-

ностью понимается прогрессирование после 2 лет от начала адъювантного лечения, но до 12 мес после окончания адъювантной эндокринной терапии либо после 6 мес эндокринной терапии по поводу метастатического РМЖ [8, 9]. Для пациентов с гормон-позитивным HER2-негативным РМЖ в менопаузе, у которых наблюдается прогрессирование заболевания после эндокринотерапии тамоксифеном через 2 года, появилась новая опция лечения с применением препаратов группы высокоселективного ингибитора киназ CDK4/6 и ингибиторов ароматазы. У больных, получавших указанную выше комбинацию противоопухолевых лекарственных препаратов, по данным литературы, достигнут длительный ответ на терапию 27 мес, с достижением полного ответа на лечение в течение 8 мес [10].

В настоящее время активно изучаются молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе резистентности к эндокринной терапии; некоторые исследования уже выявили потенциально новые терапевтические стратегии для преодоления эндокринной резистентности при РМЖ [11–14]. Поиск новых маркеров, позволяющих наиболее полно и в ранние сроки выявить особенности развития опухолевого процесса с возможностью в дальнейшем подобрать персонализированные подходы к терапии, является одной из актуальных задач современной онкологии [15]. Индивидуальный подход к лечению каждой пациентки, основанный на молекулярно-биологических особенностях опухоли, позволяет не только улучшить качество жизни, но и увеличить показатели общей выживаемости (ОВ) у женщин с РМЖ.

**Цель исследования** – изучить и проанализировать прогностическое значение клинико-биологических факторов и параметров гормонального фона у больных первично неоперабельным HER2-негативным РМЖ, получивших неoadъювантную химиотерапию (НАХТ).

**Таблица 1. Непосредственные результаты лекарственной терапии после курсов НАХТ в зависимости от биологического подтипа опухоли, абс. (%±SE)**  
**Table 1. Immediate results of drug therapy after courses of neoadjuvant chemotherapy, depending on the biological subtype of the tumor, abs. (%±SE)**

Ответ на лечение (клинический)	Общее число больных (n=162)				
	1-я группа (n=58)		2-я группа (n=104)		
	Люм В HER2/neu (-) (n=24)	ТНР (n=34)	Люм А (n=42)	Люм В HER2/neu (-) (n=40)	ТНР (n=22)
ПО	9 (37,5±9,9)	8 (23,5±7,3)*	15 (35,7±7,4)	14 (35,0±7,5)	13 (59,1±10,5)* (p=0,0072)
ЧО	5 (20,8±8,3)*	12 (35,3±8,2)	20 (47,6±7,7)	21 (52,5±7,9)* (p=0,0124)	9 (40,9±10,5)
Общий ответ (ПО+ЧО)	14 (58,3±10,1)*	20 (61,8±8,3)*	35 (83,3±5,8)	35 (87,5±5,2)* (p=0,0076)	22 (100,0)* (p=0,001)
Стабилизация	7 (29,2±9,3)	10 (29,4±7,8)*	7 (16,7±5,8)	5 (12,5±5,2)	0*
Прогрессирование	3 (12,5±6,8)	4 (11,8±5,5)	0	0	0

**Примечание.** SE – стандартная ошибка, Люм А – люминальный А подтип, Люм В HER2/neu (-) – люминальный В HER2/neu (-) негативный подтип; ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ.

\*Разница показателей достоверна по отношению к аналогичной подгруппе 1-й группы (p≤0,05).

\*The difference in indicators is significant in relation to a similar subgroup of the 1st group (p≤0.05).

**Таблица 2. ОВ и БВ в группе с ранним прогрессированием (до 1 года после радикальной операции)**  
**Table 2. Overall survival and event-free survival in the group with early progression (up to 1 year after radical surgery)**

Показатель	1-я группа		Достоверность, p
	Люминальный В	ТНР	
<b>БВ</b>			
Медиана, мес	9	8	–
6-месячная	87,5%	79,4%	0,37985
1-летняя	1,7%	1,7%	–
<b>ОВ</b>			
Медиана, мес	25	26	–
1-летняя	100%	93,9%	0,138
2-летняя	54,2%	55,9%	0,697
3-летняя	37,5%	41,2%	0,639

## Материалы и методы

Проанализированы данные о 162 больных местно-распространенным HER2-негативным РМЖ, которые получили противоопухолевое комплексное лечение, включающее: НАХТ (последовательное применение 4 курсов по схеме АС, 4 курса препаратами таксанового ряда), радикальное хирургическое лечение (РХЛ) и лучевую терапию согласно клиническим рекомендациям. В дальнейшем пациентки с люминальными подтипами РМЖ получали гормонотерапию согласно общепринятым стандартам.

В соответствии с течением заболевания больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 58 больных, у которых наблюдалось раннее прогрессирование заболевания (местный рецидив или отдаленное метастазирование) в сроки от 6 до 12 мес после РХЛ. Во 2-ю группу вошли 104 пациентки с отсутствием прогрессирования в течение 2 лет после РХЛ. Наибольшее число женщин в обеих группах находилось в менопаузе: в 1-й группе их количество составило 50 (86,2%) человек, во 2-й группе – 89 (85,6%) человек. Все пациентки имели III стадию заболевания, наиболее часто отмечена IIIВ стадия: в 1-й группе – у 35 (60,34%) больных, во 2-й группе – у 69 (66,34%) больных. Самая частая установленная распространенность опухоли по клинической классификации cTNM в обеих группах – T4N1M0 [23 (39,66%) пациентки в 1-й группе и 41 (39,42%) – во 2-й группе].

Изучены клиничко-биологические факторы прогноза, ассоциирующиеся с течением заболевания; морфологические и иммуногистохимические исследования выполнялись на базе патоморфологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии» согласно стандартному алгоритму с использованием антител Ki-67 (SP6) SpringBio – 1:200; ER (SP1) Cell Marque – 1:250; PR (Y85) Cell Marque – 1:100; HER2/neu (4B5) Ventana Med. Systems-RTU. Радиоиммунным методом определяли уровень пролактина, прогестерона, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона и кортизола (стандартные тест-наборы фирмы «Иммунотех», Чехия; анализатор «Ариан», Россия). В качестве референсных значений использованы показатели маркеров в крови – образцы плазмы 20 здоровых доноров. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 7.0 и MedCalc (версия 9.3.5.0).

## Результаты

Одним из главных факторов, определяющих эффект от комплексного лечения РМЖ и ответ на НАХТ, оказался биологический подтип опухоли. Пациентки с тройным негативным подтипом в обеих группах имели достоверную разницу в достижении полного (23,5% против 59,1%,  $p=0,0072$ ) и общего ответа на лечение (61,8% против 100%,  $p=0,001$ ). Больные, достигшие полного клинического ответа на лечение, имели благоприятный прогноз. У женщин с люминальным В подтипом зафиксировано отличие в частоте достижения частичного ответа на проведенную НАХТ (20,8% в 1-й группе против 52,5% во 2-й группе,  $p=0,0124$ ), достижение общего ответа достоверно больше наблюдалось во 2-й группе (87,5% против 58,3%,  $p=0,001$ ); табл. 1.

Проанализирована ОВ и бессобытийная выживаемость (БВ) у больных в зависимости от биологического типа опухоли в общих группах. В 1-й группе больных (прогрессирование до 1 года после радикальной операции) медиана БВ при люминальном В подтипе – 9 мес, при тройном негативном раке (ТНР) – 8 мес. Полугодовая БВ при люминальном В подтипе составила 87,5%, при ТНР – 79,4%,  $p=0,37985$  (Log-Rank test). Одногодичная БВ не зависела от биологического подтипа и составила 1,72±1,7%. Медиана ОВ при люминальном В подтипе составила 25 мес, при ТНР – 26 мес. При этом 1-летняя выживаемость при люминальном В подтипе составила 100%, при ТНР – 93,9%,  $p=0,138$  (Log-Rank test). Двухлетняя ОВ при люминальном В подтипе составила 54,2%, при ТНР – 55,9%,  $p=0,697$  (Log-Rank test). Трехлетняя выживаемость при люминальном В подтипе составила 37,5%, а при ТНР – 41,2%,  $p=0,639$  (Log-Rank test); табл. 2.

При анализе ОВ и БВ у больных 2-й группы (без прогрессирования в течение более 2 лет после радикальной операции) медиана БВ и ОВ при всех биологических подтипах не достигнута (табл. 3). Трехлетняя БВ и ОВ во всей группе независимо от биологического подтипа составила 100% (см. табл. 3).

Таким образом, представленные данные показывают, что течение заболевания у больных, имеющих люминальный рак с первичной резистентностью, аналогично по агрессивности с течением при трижды негативном подтипе. Также изучено влияние химиотерапии на гормональный статус исследуемых больных в менопаузе.

**Таблица 3. ОВ и БВ во 2-й группе (без прогрессирования в течение более 2 лет после радикальной операции)**  
**Table 3. Overall survival and event-free survival in group 2 (no progression for more than 2 years after radical surgery)**

Показатель	2-я группа			Достоверность
	Люминальный А	Люминальный В	ТНР	
<b>БВ</b>				
Медиана	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута	–
3-летняя	100%	100%	100%	–
<b>ОВ</b>				
Медиана	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута	–
3-летняя	100%	100%	100%	–

**Таблица 4. Уровень гормонов в крови больных РМЖ с последующей ремиссией в течение не менее 2 лет после РХЛ**  
**Table 4. The level of hormones in the blood of patients with breast cancer with subsequent remission for at least 2 years after radical surgical treatment**

Показатель	Доноры	Люминальный А		Люминальный В		ТНР	
		до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ
Пролактин, мкМЕ/мл	395,1±77,6	608,7±41,5 <sup>1</sup>	200,2±10,3 <sup>2</sup>	905,5±67,5 <sup>1</sup>	297,3±18,5 <sup>1,2</sup>	192,3±13,4 <sup>1</sup>	180,2±17,7 <sup>1</sup>
Прогестерон, нМ/мл	2,7±0,2	1,1±0,09 <sup>1</sup>	1,1±0,05 <sup>1</sup>	1,4±0,3 <sup>2</sup>	1,6±0,4 <sup>1</sup>	1,5±0,06 <sup>1</sup>	1,4±0,04 <sup>1</sup>
Эстрадиол, пМ/мл	258,4±12,2	447,8±45,4 <sup>1</sup>	256,1±10,3 <sup>1,2</sup>	566,8±50,9 <sup>1</sup>	356,1±20,5 <sup>1,2</sup>	395,1±19,6 <sup>1</sup>	212,5±11,3 <sup>1,2</sup>
ЛГ, мМЕ/мл	40,5±15,4	14,9±1,2 <sup>1</sup>	25,2±6,9 <sup>2</sup>	12,7±2,3 <sup>1</sup>	20,8±1,6 <sup>1,2</sup>	14,9±1,1 <sup>1</sup>	18,3±3,3 <sup>1,2</sup>
ФСГ, мМЕ/мл	72,9±14,6	40,3±9,9 <sup>1</sup>	46,2±8,4 <sup>1</sup>	37,6±6,5 <sup>1</sup>	43,1±2,7 <sup>1</sup>	78,8±3,1	64,9±9,2
Тестостерон, нМ/мл	2,5±0,2	1,7±0,3 <sup>1</sup>	1,7±0,2 <sup>1</sup>	1,6±0,2 <sup>1</sup>	1,7±0,07 <sup>1</sup>	1,6±0,09 <sup>1</sup>	1,7±0,05 <sup>1</sup>
Кортизол, нг/мл	480,3±34,6	455,9±11,7	188,6±12,9 <sup>1,2</sup>	551,9±24,6 <sup>1</sup>	322,3±23,5 <sup>1,2</sup>	482,5±19,3 <sup>1</sup>	245,5±19,2 <sup>1,2</sup>

Здесь и далее в табл. 5: <sup>1</sup> достоверно по отношению к показателям доноров; <sup>2</sup> достоверно по отношению к этапу «до лечения» ( $p<0,05$ ); ХТ – химиотерапия.

Here and below in table 5: <sup>1</sup> statistically significant difference to donor's level; <sup>2</sup> statistically significant difference to the level before treatment ( $p<0.05$ ).

**Таблица 5. Уровень гормонов в крови больных РМЖ с последующей прогрессией в течение 6–12 мес после РХЛ**  
**Table 5. The level of hormones in the blood of patients with breast cancer with subsequent progression within 6–12 months after radical surgery**

Показатель	Доноры	Люминальный В		ТНР	
		до лечения	после ХТ	до лечения	после ХТ
Пролактин, мкМЕ/мл	395,1±77,6	151,7±24,3 <sup>1</sup>	155,7±21,5 <sup>1</sup>	129,7±16,3	148,9±11,9 <sup>1</sup>
Прогестерон, нМ/мл	2,7±0,2	0,7±0,05 <sup>1</sup>	0,4±0,02 <sup>1,2</sup>	0,9±0,1 <sup>1</sup>	0,4±0,08 <sup>1</sup>
Эстрадиол, пМ/мл	258,4±12,2	857,6±65,5 <sup>1</sup>	341,9±23,5 <sup>1,2</sup>	695,6±38,8 <sup>1</sup>	402,8±0,9 <sup>1,2</sup>
ЛГ, мМЕ/мл	40,5±15,4	17,5±2,3 <sup>1</sup>	6,5±1,4 <sup>1,2</sup>	22,4±3,1 <sup>1</sup>	14,9±2,5 <sup>1</sup>
ФСГ, мМЕ/мл	82,9±14,6	7,7±0,8 <sup>1</sup>	49,3±6,7 <sup>1,2</sup>	35,7±7,1 <sup>1</sup>	46,6±12,3 <sup>1</sup>
Тестостерон, нМ/мл	2,5±0,6	1,6±0,4 <sup>1</sup>	0,5±0,03 <sup>1,2</sup>	3,4±0,6	2,1±0,4
Кортизол, нг/мл	480,3±34,6	251,0±12,9 <sup>1</sup>	284,2±22,5 <sup>1</sup>	185,4±14,2 <sup>1</sup>	242,8±19,7 <sup>1</sup>

Представлялось интересным оценить изучаемые показатели до лечения в зависимости от биологического подтипа опухоли у больных с последующей ремиссией в течение не менее 2 лет после РХЛ (табл. 4). Так, при люминальном А подтипе повышены следующие показатели по сравнению со здоровыми донорами: эстрадиол – в 1,7 раза ( $p<0,05$ ), пролактин – в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), также отмечено снижение ФСГ – в 1,8 раза ( $p<0,05$ ). При люминальном В подтипе отмечено повышение следующих показателей: эстрадиола – в 2,2 раза, пролактин – в 2,3 раза ( $p<0,05$ ), также отмечено понижение уровня ФСГ в 1,9 раза ( $p<0,05$ ). При ТНР повышен только эстрадиол – в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), снижены пролактин – в 2,1 раза, тестостерон – в среднем в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), прогестерон – в 2,1 раза и ЛГ – в 2,9 раза.

После проведенных курсов НАХТ при люминальном А подтипе уровень эстрадиола снизился в сравнении с данными до лечения в 1,7 раза ( $p<0,05$ ), пролактина – в 3 раза, кортизола – в 2,4 раза ( $p<0,05$ ), повысился уровень ЛГ – в 1,7 раза ( $p<0,05$ ). При люминальном В подтипе уровень эстрадиола снизился в 1,6 раза ( $p<0,05$ ), пролактина – в среднем в 3 раза, кортизола – в 1,7 раза ( $p<0,05$ ), повысился уровень ЛГ в 1,6 раза. У больных ТНР снижался уровень эстрадиола в 1,8 раза и кортизола – в 2 раза ( $p<0,05$ ), не наблюдалось изменений в уровне пролактина и ЛГ (см. табл. 4).

Нами также изучены больные с ранним прогрессированием в сроки 6–12 мес после РХЛ (табл. 5). До начала НАХТ в крови больных этой группы большинство показателей было ниже, чем у доноров. При люминальном В подтипе отмечено снижение уровня пролактина в 2,6 раза ( $p<0,05$ ), уровня прогестерона – в 3,7 раза, уровня ЛГ – в 2,3 раза, тестостерона – в 3,2 раза, только уровень эстрадиола до начала лечения был выше – в 3,3 раза. При ТНР отмечено снижение уровня пролактина и прогестерона в 3 раза, ЛГ – в 1,8 раза ( $p<0,05$ ), ФСГ – в 2,3 раза ( $p<0,05$ ), напротив, тестостерон и эстрадиол повышены – в 1,4 и 2,7 раза соответственно ( $p<0,05$ ).

После проведения НАХТ отмечено снижение практически всех показателей относительно показателей до лечения при люминальном В подтипе: прогестерона – в 1,75 раза ( $p<0,05$ ), тестостерона – в 3,2 раза ( $p<0,05$ ), ЛГ – в 2,7 раза, эстрадиола – в 2,5 раза, при этом увеличился уровень ФСГ в 6,4 раза. При ТНР отмечено снижение прогестерона в 2,5 раза, тестостерона – в 1,6 раза ( $p<0,05$ ), ЛГ – в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), эстрадиола – в 1,7 раза ( $p<0,05$ ) [15].

## Обсуждение

РМЖ является биологически гетерогенным заболеванием, подтипы которого различаются между собой особенностями течения процесса, прогнозом и лечением, в связи с чем поиск новых значимых факторов прогноза, изучение уже суще-

ствующих известных биомаркеров у пациенток с HER2-негативным РМЖ представляется важной и современной задачей. По данным некоторых исследований, уровень экспрессии рецепторов белка p53 при люминальных подтипах различен. При гормон-позитивных опухолях высокий уровень экспрессии p53 ассоциирован с гиперэкспрессией или мутацией HER2/neu [16–21]. Вне зависимости от биологического подтипа опухоли пациентки с ранним прогрессированием (до 1 года после радикальной операции) имеют неблагоприятный прогноз и крайне низкие показатели выживаемости ( $p>0,05$ ): при люминальном HER2-негативном раке медиана ОБ составила 25 мес, показатели 1-, 2- и 3-летней ОБ – 100, 54,2 и 37,5% соответственно. При ТНР медиана ОБ составила 26 мес, показатели 1-, 2- и 3-летней ОБ – 93,9, 55,9 и 41,2%. Таким образом, несмотря на значительный прорыв в лечении гормонзависимого РМЖ и всеобщее мнение о его благоприятном течении, по результатам нашего исследования можно сделать вывод, что пациентки с ранним прогрессированием (до 1 года после радикальной операции) имеют неблагоприятный прогноз и крайне низкие показатели выживаемости. Полученные данные демонстрируют схожее агрессивное течение заболевания при ТНР и люминальном раке с первичной гормонорезистентностью. Это необходимо учитывать при прогнозировании течения заболевания и выработке дальнейшей лечебной тактики в данной непростой клинической ситуации. Изучение гормонального фона в динамике лечения показало снижение уровня эстрадиола крови в 1,6 раза во всех группах больных. Пациентки с длительной ремиссией заболевания имели снижение уровня кортизола в 2 раза и пролактина – в 3 раза при всех биологических подтипах РМЖ, повышение уровня ЛГ в 1,6 раза при люминальном А и В подтипах. В крови больных при раннем прогрессировании до 12 мес после РХЛ отмечено снижение показателей прогестерона в 2,1 раза, тестостерона – в 2,4 раза и ЛГ – в 2,1 раза при всех биологических подтипах РМЖ ( $p\leq 0,05$ ).

## Заключение

Результаты нашего исследования показали важность изучения показателей уровней эстрадиола, кортизола, пролактина и прогестерона в крови больных не только люминальным раком, но и раком с тройным негативным фенотипом. Оценка динамики данных показателей гормонального фона у больных первично неоперабельным РМЖ может играть важную роль для прогнозирования дальнейшего течения заболевания и выделения группы риска развития рецидива.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

- Globocan 2018 Latest global cancer data. Available at: <https://www.iarc.fr/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/>. Accessed: 20.07.2020.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV (Ed). Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2019 (in Russian)].
- Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2013; 59 (3): 288–91 [Semiglazov VF. Novye podkhody k lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Voprosy onkologii. 2013; 59 (3): 288–91 (in Russian)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2013-59-3-288-91
- Семиглазов В.Ф., Имянитов Е.Н., Дашян Г.А. Молекулярно-генетические обоснования гетерогенности злокачественных опухолей. Медицинский академический журнал. 2009; 9 (4): 37–40. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/9394>. Ссылка активна на: 08.07.2020 [Semiglazov VF, Imyanitov EN, Dashian GA. Molekularno-geneticheskie obosnovaniya geterogenosti zlokachestvennykh opukhlolei. Meditsinskii akademicheskii zhurnal. 2009; 9 (4): 37–40. Available at: <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/9394>. Accessed: 08.07.2020 (in Russian)].
- Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии. 2018; 80 (6): 62–7 [Koliadina IV, Andreeva Iu.Iu., Frank GA, Poddubnaia IV. Rol' biologicheskoi geterogenosti pri retsidiviruiushchem i metastaticheskom rake molochnoi zhelezy. Arkhiv patologii. 2018; 80 (6): 62–7 (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol20188006162
- Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 2009; 11 (3): R31. DOI: 10.1186/bcr2261
- Кит О.И., Францианц Е.М., Бандовкина В.А., и др. Уровень половых гормонов и пролактин в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. Фундаментальные исследования. 2013; 7-3: 560–4. Режим доступа: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32055> Ссылка активна на: 07.08.2020 [Kit OI, Frantsiants EM, Bandovkina VA, et al. Uroven' polovykh hormonov i prolaktina v tkani zlokachestvennykh opukhlolei molochnoi zhelezy u bol'nykh raznogo vozrasta. Fundamentalnye issledovaniia. 2013; 7-3: 560–4 Available at: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32055>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–57. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO №3s2. 2019; 9: 128–163 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennye opukhli: prakticheskie rekomendatsii RUSSCO №3s2. 2019; 9: 128–163 (in Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163
- Владимирова Л.Ю., Сторозакова А.Э., Снежко Т.А., и др. Гормонположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал. 2020; 1 (2): 46–51 [Vladimirova Llu, Storozhakova AE, Snezhko TA, et al. Gormonpolozhitel'nyi HER2-negativnyi metastaticheskii rak molochnoi zhelezy: primatiye reshenii v real'noi klinicheskoi praktike. Iuzhno-Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2020; 1 (2): 46–51 (in Russian)]. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-6
- Fox EM, Arteaga CL, Miller TW. Abrogating endocrine resistance by targeting ERa and PI3K in breast cancer. *Front Oncol* 2012; 2: 145. DOI: 10.3389/fonc.2012.00145
- Rani A, Stebbing J, Giamas G, et al. Endocrine resistance in hormone receptor positive breast cancer—from mechanism to therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 245. DOI: 10.3389/fendo.2019.00245
- Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О., и др. Рибоциклин в лечении гормонорезистивного HER2-негативного рака молочной железы. Медицинский совет. 2019; 10: 72–80 [Gan'shina IP, Filonenko DA, Gordeeva OO, et al. Ribotsiklib v lechenii gormonopozitivnogo HER2-negativnogo raka molochnoi zhelezy. Meditsinskii sovet. 2019; 10: 72–80 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-10-72-80
- Колядина И.В. Новые результаты комбинированной эндокринотерапии с рибоциклом. Фарматека. 2019; 26 (12): 60–5 [Koliadina IV. Novye rezul'taty kombinirovannoi endokrinoterapii s ribotsiklibom. Farmateka. 2019; 26 (12): 60–5 (in Russian)]. DOI: 10.18565/pharmateka.2019.12.60-65
- Сагажянц А.Б., Саманева Н.Ю., Златник Е.Ю., и др. Динамика уровня циркулирующих опухолевых клеток в крови больных местнораспространенным раком молочной железы при проведении химиотерапии. Современные проблемы науки и образования. 2019; 6. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29299>. Ссылка активна на: 07.08.2020 [Sagajants AB, Samaneva NIu, Zlatnik E.Iu, et al. Dinamika urovnia tsirkuliruiushchikh opukhlevykh kletok v krovi bol'nykh mestnorasprostrannym rakom molochnoi zhelezy pri provedenii khimioterapii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2019; 6. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29299>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Бандовкина В.А., Францианц Е.М., Черярина Н.Д., и др. Ответ на химиотерапию у больных раком молочной железы может зависеть не только от биологического подтипа опухоли, но и от гормонального статуса пациентки. Современные проблемы науки и образования. 2020; 5. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30177>. Ссылка активна на: 07.08.2020 [Bandovkina VA, Frantsiants EM, Cheriarna ND, et al. Otvet na khimioterapiiu u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy mozhnet zaviset' ne tol'ko ot biologicheskogo podtipa opukhli, no i ot gormonal'nogo statusa patientski. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2020; 5. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30177>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г., и др. Эффективность и безопасность неадекватной химиотерапии в режиме PtoTx у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16 (2): 25–37 [Gordeeva OO, Koliadina IV, Zhukova LG, et al. Effektivnost' i bezopasnost' neod'uvantnoi khimioterapii v rezhime PtoTx u bol'nykh trizhdy negativnym rakom molochnoi zhelezy II–III stadii. Opukhli zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2020; 16 (2): 25–37 (in Russian)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37
- Чертова А.И., Славина Е.Г., Заботина Т.Н., и др. Взаимосвязь NKT-клеток и активированных CD25+ лимфоцитов периферической крови с продолжительностью безрецидивной и общей выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19 (6): 66–72 [Chertkova AI, Slavina EG, Zabolina TN, et al. Vzaimosviaz NKT-kletok i aktivirovannykh CD25+ limfotsitov perifericheskoi krovi s prodolzhitel'nost'iu bezreitsidivnoi i obshchei vyzhivaemosti bol'nykh trizhdy negativnym rakom molochnoi zhelezy. Sibirskii onkologicheskii zhurnal. 2020; 19 (6): 66–72 (in Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-66-72
- Колядина И.В., Поддубная И.В., Павлюкова О.А., и др. Эволюция неадекватного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? Современная онкология. 2017; 19 (1): 9–16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-lokalnogo-i-lekarstvennogo-lecheniya-raka-molochnoy-zhelezy-i-stadii-analiz-dannykh-za-poslednie-27-let>. Ссылка активна на: 07.08.2020 [Koliadina IV, Poddubnaia IV, Pavlikova OA, et al. Evoliutsiia neod'uvantnogo podkhoda pri pervichno-operabel'nom rake molochnoi zhelezy v posledniu dekadu: modnyi trend ili real'naia klinicheskaiia praktika? Sovremennaiia onkologiya. 2017; 19 (1): 9–16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-lokalnogo-i-lekarstvennogo-lecheniya-raka-molochnoy-zhelezy-i-stadii-analiz-dannykh-za-poslednie-27-let>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Павлюкова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В., и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неадекватной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. Современная онкология. 2017; 19 (1): 24–9. Режим доступа: <https://modernca.orscience.ru/1815-1434/article/view/27114>. Ссылка активна на: 07.08.2020 [Pavlikova OA, Kolyadina IV, Komov DV, et al. Predictive factors of achievement pathological complete response at neoadjuvant chemotherapy of primary operable breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 24–9. Available at: <https://modernca.orscience.ru/1815-1434/article/view/27114>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].
- Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., и др. Экспрессия P53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. Фундаментальные исследования. 2014; 10-1: 85–8. Режим доступа: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219> Ссылка активна на: 07.08.2020 [Kit OI, Shatova Iu.S., Novikova IA, et al. Ekspressiia RS3 i BCL2 pri razlichnykh podtipakh raka molochnoi zhelezy. Fundamentalnye issledovaniia. 2014; 10-1: 85–8. Available at: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35219>. Accessed: 07.08.2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU