



ЗНАЧЕНИЯ АНДРОГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Атаханова Н.Э.¹

Алмурадова Д.М.¹

Зияев Ш.В.²

Хамидов Х.¹

Юсупов А.¹

Исмаилов Ж.¹

¹Ташкентская Медицинская Академия. Ташкентский городской филиал.

²Республиканского специализированного научно практического медицинского центра Онкологии и Радиологии Узбекистан
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8004988>

Актуальность.

В настоящее время РМЖ входит в пятерку наиболее распространенных в мире онкологических заболеваний и лидирует среди причин смерти женщин в возрасте до 50 лет. Выявление РМЖ во время профилактических осмотров в целом по стране остается низким, а показатель запущенности IIIБ - IV ст, который является ведущим критерием качества диагностики, наоборот - высоким. Реальный путь улучшения результатов лечения опухолей молочной железы - ранняя, а в ряде случаев - доклиническая диагностика [1].

Эти особенности опухоли и клинического течения, а также ограниченность терапевтического арсенала и обуславливают неблагоприятный прогноз заболевания, а соответственно и низкую выживаемость больных, даже при лечении у больных с ранними стадиями заболевания тем более в распространенных процессах. Это требует поиска новых подходов к проведению лечения, а также диагностики, что и явилось основным мотивом проведения данного научного исследования [3].

Определение уровня андрогенных рецепторов в опухоли у пациентов с раком молочной железы является очень актуальным и перспективным направлением в изучении прогноза болезни и нахождении новых дополнительных подходов к эндокринной терапии рака молочной железы, особенно с базальноподобным молекулярным подтипом [2,4]. В отечественной и зарубежной литературе недавно проявился повышенный интерес к изучению андрогенных рецепторов (АР) при различных молекулярных подтипах рака молочной железы [5].

Таким образом, андрогены, как и эстрогены могут действовать как стимуляторы пролиферации клеток РМЖ, что требует изучения, которое проведено в настоящем исследовании.

Цель исследования.

Целью исследования является определение наличие андрогенных рецепторов (АР) в клетках трижды негативного рака молочной железы методами иммуногистохимии и оценить его роль в диагностике и прогнозировании заболевания.

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных задач и достижения цели исследования использованы патоморфологические, иммуногистохимические и статистические методы. явились 126 пациенток с ТНРМЖ (T₁₋₄N₀₋₃M₀), получавших в 2015-2018гг. комплексное лечение в отделении онкомамологии и химиотерапии Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР. Для определения значимости РА и их роли при лечении больных с ТН РМЖ было проведено ИГХ исследование с определением уровня его экспрессии. Иммуногистохимическое исследование проводилось согласно данной методике на базе диагностической клиники Mediofarm OOO "PREMIUM DIAGNOSTICS". Оценка экспрессии андрогены осуществлялась согласно критериям DAKONерсер Test™. Учитывалась только мембранная реакция. Для контроля качества выполнения иммуногистохимической реакции перед оценкой степени экспрессии андрогены по критериям НерсерTest анализировались нормальные протоки молочной железы на этом же срезе. При отсутствии реакции в них результаты иммуногистохимического исследования признавались достоверными.

Результаты исследования и их обсуждение.

Оценку результатов лечения начинали со статистического анализа прогностического значения признаков, влияющих на исход заболевания. У больных в исследуемых группах распределение пациентов было следующим: среди группы больных РМЖ с AR (-) статусом преобладали пациентки в возрасте 35-44 лет – 41,5%, а при AR (+) статусе в возрасте 45-64 лет – 39,3%, средний возраст с AR (+) статусом среди пациенток был выше, чем у AR (-) (60,0±13лет и 57,1±12 лет, соответственно). Между уровнями AR и возрастом больных корреляционных связей не выявлено ($r=0,01$; $p>0,05$), (таб 1).

Анализ уровня наличия или отсутствия AR в зависимости от менструального статуса показал, что большинство больных при AR (-) менструировали – 35,4% либо находились в перименопаузе – 32,3%, чего не скажешь при AR (+) статусе, при котором большая часть больных находилось в менопаузе – 47,5% ($r=0,03$; $p>0,05$). Распределение больных согласно стадиям опухолевого процесса в зависимости от AR показала, что при AR (+) статусе основная масса больных была во IIb-IIIa стадии, что составило – 29,2% и 20,0%, соответственно. При AR (-) статусе наибольшее число больных имело IIIb стадию – 34,4% ($r=0,13$; $p>0,05$).

Таблица 1.

Характеристика больных в зависимости от AR статуса

	Характеристики опухолевого процесса	AR-статус		Всего больных (n=126)
		AR (-) (n=65)	AR (+) (n=61)	
Возрастная группа	<35 лет	13	11	15
	35-44 лет	(20,0%)	(18,0%)	(11,9%)
	45-64 лет	27	18	45

(n=126)	>65 лет	(41,5%) 16 (24,6%) 9 (13,8%)	(29,5%) 24 (39,3%) 8 (13,1%)	(35,7%) 40 (31,7%) 17 (13,5%)
Менструальный статус	Менструрует	23 (35,4%)	5 (8,2%)	28 (22,2%)
	а	21 (32,3%)	9 (14,8%)	30 (23,8%)
	менопауза	12 (18,4%)	29 (47,5%)	41 (32,5%)
	постменопауза	9 (13,8%)	18 (29,5%)	27 (21,4%)
Стадия	I (n=12)	9 (13,8%)	3 (4,9%)	12 (9,5%)
	IIa (n=19)	13 (20,0%)	6 (9,8%)	19 (15,1%)
	IIb (n=28)	19 (29,2%)	9 (14,8%)	28 (22,2%)
	IIIa (n=27)	13 (20,0%)	14 (23,0%)	27 (21,4%)
	IIIb (n=31)	10 (15,4%)	21 (34,4%)	31 (24,6%)
	IV (n= 9)	1 (1,5%)	8 (13,1%)	9 (7,1%)
Гистология	Инвазивно-протоковый рак, (n=84)	43 (66,2%)	41 (67,2%)	84 (66,7%)
	Дольковый рак, (n=14)	11 (16,9%)	3 (4,9%)	14 (11,2%)
	Медулярный рак, (n=19)	8 (12,3%)	11 (18,0%)	19 (15,1%)
	Апокриновый рак (n= 7)	1 (1,5%)	6 (9,8%)	7 (5,6%)
	Метапластич. рак,0 (n= 2)	2 (3,1%)	-	2 (1,6%)
G	III степень (n= 0)	-	-	-
	II степень (n=57)	14 (21,5%)	43 (70,5%)	57 (45,2%)
	I степень (n=69)	51 (78,5%)	18 (29,5%)	69 (54,8%)

Оценка степени РМЖ в зависимости от AR статуса показала, что при AR (-) наибольшее число больных имело G-3 – 78,5%, а при AR (+) – G-2 – 70,5% ($r=0,13$; $p>0,05$) стадии заболевания. Согласно гистологическим формам РМЖ при AR (-), так же как и AR (+) наибольшее число больных имело инвазивно протоковый рак, что составило 66,2% и 67,2%, соответственно. При AR (-) значительным преимуществом обладал дольковый рак, который встречался в 16,9% случаев, а при AR (+) сравнительно встречался медуллярный рак – 18,0% ($r=-0,09$; $p>0,05$).

Таблица 2

Уровень экспрессии AR по 3 балльной шкале

АР, баллы	Всего больных (n=126)
0	59 (46,8%)
1	6 (4,8 %)
2	13 (10,3%)
3	48 (38,1%)

Как видно из таблицы 2, в большинстве случаев уровень выраженности AR соответствовал 3-м баллам (38,1%). При отсутствии выраженности AR у всех пациентов верифицирована неспецифическая форма РМЖ со II или III степенью. У больных в исследуемых группах распределение пациентов было следующим: у 61 (48,4%) - была обнаружена, положительная экспрессия AR (+), у 65 (51,6%) - AR (-) отрицательная. Гистологическая степень злокачественности при AR (-), была выше, чем у больных с AR (+) опухолями.

Выводы.

В этом исследовании, показано, что на наличие и выявление при ИГХ-экспрессии рецепторов андрогенов (AR) клетками ТН РМЖ, открывает перспективы разработки таргетной терапии для данного типа с учётом наличия или отсутствия рецепторов андрогенов. В заключении можно сделать вывод, что отсутствие экспрессии AR у больных РМЖ определяет худший прогноз, несмотря на более благоприятный молекулярный подтип опухоли.

Список использованной литературы:

1. Atakhanova, N. E., Almuradova, D. M., Khakimov, G. A., Usmonova, S. T., & Durmanov, A. S. (2020). Values of a mathematical model for predicting the survival of patients with triple negative breast cancer depending on androgen receptors. International Journal of Pharmaceutical Research, 12(3), 695–704. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.03.104>
2. Gao, W. Androgen receptor as a therapeutic target. //Adv. Drug. Deliv. Rev. 2017 Oct. – Vol. 62, N 13. – P. 1277–1284.
3. He J. et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray //Med. Oncol. – 2018 Jun. – Vol. 29, N2. – P. 406–410.
4. Hu R. et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women // Clin. Cancer. Res. – 2019 Apr. – Vol. 17, N7. – P. 1867–1874.
5. McGhan L.J. et al. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype // Ann.Surg. Oncol. – 2018 Feb. – Vol. 21, N2. – P. 361–367.