

5. Kromann N, Green A. *Epidemiological studies in the Upernavir district, Greenland. Incidence of some chronic disease 1950-1974. Acta Med Scand. 1980. №208(5). P. 401–6.*

6. Rodriguez BL, Sharp DS, Abbott RD, et al. *Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program. Circulation. 1996. №94(5). P. 952–56.*

7. Donald B. Jump, Christopher M. Depner and Sasmita Tripathy. *Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. J Lipid Res. 2012 December; 53(12). P. 2525-2545.*

8. Мицьо В. Кардіоваскулярні ефекти ω -3 поліненасичених жирних кислот: вплив на прогноз після перенесеного інфаркта міокарда. Medical review. 2014. №2(30). P. 47-51.

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-182-4-11>

ЗНАЧЕННЯ РЕЦЕПТОРІВ АНДРОГЕНІВ В ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ПАЦІЄНТОК З ТРИЧІ НЕГАТИВНИМ РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Лялькін С. А.

*доктор медичних наук, старший дослідник,
старший науковий співробітник
Національний інститут раку
м. Київ, Україна*

Андрогенові рецептори (АР) – стероїдні гормональні рецептори, які функціонують як класичний ліганд-активованій інтрацелюлярний фактор транскрипції [1,2]. Експресія АР виражена в нормальній тканині грудної залози та більшості молекулярних підтипів раку грудної залози (РГЗ) [2, 3]. Остаточну роль андрогенів у розвитку та прогресуванні РГЗ не встановлено. Наявність АР у пухлині залежить від молекулярного підтипу РГЗ і спостерігається у майже 90% хворих на люмінальний А РГЗ, у 70-90% – на люмінальний В РГЗ, у 60% при HER2 позитивному типу та 10– 50 % при тричі негативному РГЗ (ТНРГЗ) [4]. Слід зазначити, що прогностична та предиктивна роль АР для ТНРГЗ є суперечливою. Дослідження Y. Kim et al. [5], продемонструвало, що для пацієнток з ТНРГЗ наявність експресії АР асоційована з кращим показником виживання без прогресування (ВР 0,42, 95% ДІ 0,27-0,64). В мета-аналізі

13 клінічних досліджень, проведеному Wang et al., за участю 2826 пацієток з ТНРГЗ, позитивні АР виявлені у 24,4 % хворих, доказано асоціацію АР с постменопаузальним статусом хворих, високим ступенем диференціювання пухлини (G1-G2) та підвищеним ризиком наявності метастазів в лімфовузлах [6]. Метою дослідження було вивчення прогностичної ролі АР у пацієток з ТНРГЗ.

Матеріали та методи. Для оцінки клінічної значимості АР було проведено дослідження їх експресії в пухлинній тканині у 128 хворих на ТНРГЗ.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження здійснювали на депарафінізованих зрізах пухлин РГЗ з використанням моноклональних антитіл (МкАТ): Androgen Receptor Mous Monoclonal Antibody, Clone FR441DBS, США. Позитивними вважали пухлини, у яких було виявлено експресію АР більше, ніж у 10% пухлинних клітин.

В рамках дослідження було проаналізовано взаємозв'язок АР з клінічними характеристиками пацієток на ТНРГЗ, такими як стадія процесу на момент встановлення діагнозу, біологічними характеристиками пухлини (ступінь її диференціювання G, індекс проліферативної активності Ki-67); також були враховані вік та стан менструальної функції пацієток.

Первинні дані обробляли методами дескриптивної статистики та досліджувались методами одно- та багатофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса, достовірність відмінностей даних оцінювалась за коефіцієнтом Фішера. Визначали загальну виживаність хворих за методом Каплана-Майера.

Результати. Вік хворих на момент включення в дослідження коливався в межах від 27 до 76 років. Серед 128 пацієток на ТНРГЗ позитивну експресію рецепторів андрогенів (АР +) в пухлинній тканині було виявлено у 51 (40%) хворих, тоді як у решта 77 (60%) – експресії рецепторів андрогенів виявлено не було (АР -). Варто зазначити, що пухлини з позитивною експресією АР частіше зустрічались у старших пацієток. Середній вік пацієток на ТНРГЗ без експресії АР склав $45,5 \pm 4,7$ років, а у пацієток, в пухлинах яких було виявлено експресію АР – $56,1 \pm 4,5$ років, відмінність між групами є статистично значимою $p=0,002$.

У пацієток на ТНРГЗ без експресії АР пухлини частіше діагностували у більш пізній стадії ($p=0,005$), та частіше зустрічалось ураження аксиллярних лімфовузлів ($p=0,01$), порівняно з хворими, в пухлинах яких виявляли позитивну експресію АР. Проте, не було виявлено статистично достовірної різниці ступеня диференціювання пухлини G між групами. Також, не було виявлено відмінностей за індексом проліферативної

активності пухлини Ki-67. Так, середні значення Ki-67 у групі AP (-) пухлин склали $44,1 \pm 15,6\%$, а у групі AP(+) пухлин – $48,6 \pm 13,6\%$ ($p=0,95$).

Наступним етапом було досліджено безпосередній вплив експресії AP на загальну виживаність пацієток з ТНРГЗ методом Каплана-Майєра. Медіана загальної виживаності була більша у хворих з експресією AP порівняно з тими, що її не мали (57 міс та 27 міс відповідно, $p < 0,0001$). Визначено, що п'ятирічна виживаність з моменту встановлення діагнозу у хворих з експресією AP(+) була вищою порівняно з пацієнтами без експресії AP (-), і становила $43,6 \pm 6,3\%$ та $22,4 \pm 7,1\%$ відповідно ($p < 0,05$).

Також було вивчено вплив експресії AP, дослідженої у відсотках, на загальну виживаність за моделлю пропорційних ризиків Кокса (Табл. 1).

Таблиця 1

Відношення ризиків смерті у пацієнтів на ТНРГЗ залежно від експресії андрогенових рецепторів

Показник	Відсутня експресія AP	Наявна експресія AP
AP (-) n = 72	–	0.3446 0.2151 – 0.5520
AP (+) n = 44	2.9023 1.8116 – 4.6495	–

Порівняльний аналіз впливу рівня експресії AP у пацієток на ТНРГЗ показав, що ризик смерті від РГЗ знижується в середньому на 3 %, HR = 0,97 (95% ВІ 0,96–0,99) на кожен відсоток зростання рівня експресії AP в тканині пухлини.

Таблиця 2

Прогностична роль стадії захворювання та експресії AP у пацієток на ТНРГЗ (коефіцієнти двофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса)

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі b	P	95% CI
Експресія AP	-1.0636	0.0001	0.2056 to 0.5798
Стадія TNM	0.4025	<0.0001	1.2584 to 1.7772

Аналіз двофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса у нестратифікованій групі (табл. 2) показав, що виявлення захворювання у більш пізній стадії збільшує ризик смерті в середньому в 1,5 рази (HR 1,49; 95% ВІ 1,25 – 1,77) ($p < 0,0001$) на кожен градацію. Проте, наявність експресії AP на пухлинних клітинах пацієток на ТНРГЗ зменшує ризик смерті в середньому в 3 рази (HR 0,35; 95% ВІ 0,20 – 0,57) ($p = 0,0001$).

Таким чином, у нашому дослідженні доведено незалежне прогностичне значення експресії АР у пацієток на ТНРГЗ при різних стадіях захворювання.

Висновки. Досліджено, що пухлини з позитивною експресією АР частіше зустрічались у старших пацієток на ТНРГЗ, $p=0,002$.

Встановлено, що у пацієток на ТНРГЗ без експресії АР (-) діагностували захворювання у більш пізній стадії ($p=0,005$) та частіше зустрічалось ураження аксиллярних лімфовузлів ($p= 0,01$), порівняно з хворими, в пухлинах яких виявляли позитивну експресію АР.

Доведено незалежне прогностичне значення експресії АР у пацієнтів з ТНРГЗ при різних стадіях захворювання. Медіана загальної виживаності була більша у хворих з експресією рецепторів андрогенів порівняно з тими, що її не мали (57 міс та 27 міс відповідно, $p < 0,0001$). П'ятирічна виживаність з моменту встановлення діагнозу у групі з наявною експресією АР(+) становить $43,6\pm 6,3\%$, натомість, у групі без експресії АР (-) – $22,4\pm 7,1\%$, ($p < 0,05$).

Отже, результати наших досліджень свідчать про більш сприятливий перебіг тричі негативного раку грудної залози у хворих, пухлинні клітини яких експресують АР, проте, потребують подальшого вивчення.

Література:

1. Крылов, А. Ю. Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы) / А. Ю. Крылов, Ю. В. Крылов // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 5-15.
2. Gerratana L, Basile D., Buono G. et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: a potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev*. 2018 ; 68; 102-110.
3. P. Giovannelli, M. DiDonato, G. Galasso, et al. The androgen receptor in breast cancer. *Front. Endocrinol*. 2018; 9; 492.
4. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: Expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol* 2010;23:205 – 12.
5. Kim Y, Jae E, Yoon M. Influence of Androgen Receptor Expression on the Survival Outcomes in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Breast Cancer*. 2015;18(2):134-42.
6. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7:46482 – 91.