



© А.В. Агаева^{1,2}, Л.Е. Валькова^{1,2}, М.А. Заярная^{1,2}, Е.Ф. Потехина²,
Д.В. Богданов^{1,2}, Е.Н. Имянитов³, М.Ю. Вальков^{1,2}

Прогностическое значение отдельных иммуногистохимических маркеров при раке молочной железы: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского регистра рака

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Anna V. Agaeva^{1,2}, Lyudmila E. Valkova^{1,2}, Maria A. Zayarnaya¹, Elena F. Potehina¹,
Dmitry V. Bogdanov^{1,2}, Evgeny N. Imyaninov³, Mikhail Yu. Valkov^{1,2}

Prognostic Value of Individual Immunohistochemical Markers in Breast Cancer: A Detailed Epidemiological Analysis Based on Data from the Arkhangelsk Cancer Registry

¹Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, the Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region «Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary», Arkhangelsk, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценить прогностическое значение вариантов экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu и Ki-67 у больных раком молочной (PMЖ) в рамках углубленного эпидемиологического анализа, по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) в период 2010–2020 гг.

Материалы и методы. Показатели уровней экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu и Ki-67 из базы данных патологоанатомического отделения Архангельского онкологического диспансера совмещены со сплошной выборкой данных о PMЖ из базы данных АОКР. Уровни экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) предикторов были стратифицированы на подгруппы. Оценена опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ) с помощью методов Каплана – Майера и метода life tables. Степень влияния на прогноз факторов, доступных в базе данных АОКР и ИГХ предикторов, оценивали в регрессии Кокса.

Результаты. Сведения о ER, PR, HER2/neu и Ki-67 были доступны в 3 985, 3 985, 3 960, 2 676 случаях соответственно. Пятилетняя ОСВ варьировала в пределах 66,9–86,3 %, 70,8–90,1 %, 83,0–72,8 % и 88,1–68,5 % при уровнях ER 0 % и 90–100 %, PR 0 % и 90–100 %, HER2/neu 0 и 3+ и Ki-67 0–4 % и 90–100 % соответственно, $p < 0,001$. В многофакторной модели уровни экспрессии ER 10–29 % и 70 % и более, а также PR 90 % и выше были связаны со снижением риска смерти от PMЖ на 30–54 %, по сравнению со случаями без экспрессии. Отношения рисков смерти от PMЖ при HER2/neu (3+) и Ki-67 выше 30 % составили 0,78 и 2,2 сравнительно с HER2/neu 0 и Ki-67 0–4 % соответственно.

Aim. To assess the prognostic significance of subtypes of expression levels of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2/neu and Ki-67 in breast cancer (BC) patients within the high-resolution epidemiological analysis based on data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR) over the period 2010–2020.

Materials and Methods. Data on expression levels of ER and PR, HER2/neu and Ki-67 from the pathology database of the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary were combined with data on total BC samples from the ARCR database. Expression levels of immunohistochemical (IHC) markers were stratified into subgroups. Cancer-specific survival (CSS) was assessed using Kaplan-Meier and life table methods. The prognostic value of individual factors available in the ARCR database and IHC markers was evaluated using Cox regression.

Results. Information on ER, PR, HER2/neu and Ki-67 was available in 3 985, 3 985, 3 960 and 2 676 cases, respectively. Five-year CSS ranged from 66.9–86.3%, 70.8–90.1 %, 83.0–72.8 % and 88.1–68.5 % at ER levels of 0 % to 90–100 %, PR 0 % to 90–100 %, HER2/neu 0 to 3+ and Ki-67 0–4 % to 90–100 %, respectively, $p < 0.001$. In a multivariate model, ER expression levels of 10–29 % and 70 % or more and PR of 90 % or more were associated with a 30–54 % reduction in the risk of death from BC compared with cases without expression. The CSS hazard ratios for HER2/neu (3+) and Ki-67 above 30% were 0.78 and 2.2 compared to HER2/neu 0 and Ki-67 0–4 %, respectively.

Вывод. Высокая экспрессия рецепторов гормонов, а также гиперэкспрессия HER2/neu являются независимыми предикторами благоприятного, а экспрессия Ki-67 выше 30 % — неблагоприятного прогноза в российской популяции больных РМЖ. Требуется дальнейшие углубленные исследования для объяснения различий выживаемости при различных молекулярных подтипах.

Ключевые слова: рак молочной железы; молекулярно-биологические предикторы РМЖ; опухолеспецифическая выживаемость; факторы прогноза; популяционный канцер-регистр

Для цитирования: Агаева А.В., Валькова Л.Е., Заярная М.А., Потехина Е.Ф., Богданов Д.В., Имянитов Е.Н., Вальков М.Ю. Прогностическое значение отдельных иммуногистохимических маркеров при раке молочной железы: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 460-469.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-460-469

✉ Контакты: Агаева Анна Викторовна, agaeva@onko29.ru

Conclusion. High hormone receptor expression and HER2/neu overexpression are independent predictors of a favourable prognosis and Ki-67 expression above 30% of an unfavourable prognosis in the Russian population of BC patients. Further in-depth studies are required to explain the differences in survival between different molecular subtypes.

Keywords: breast cancer; molecular biological markers of breast cancer; cancer-specific survival; prognostic factors; population-based cancer registry

For Citation: Anna V. Agaeva, Lyudmila E. Valkova, Maria A. Zayarnaya, Elena F. Potekhina, Dmitry V. Bogdanov, Evgeny N. Imyanitov, Mikhail Yu. Valkov. Prognostic value of individual immunohistochemical markers in breast cancer: a detailed epidemiological analysis based on data from the Arkhangelsk Cancer Registry. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 460-469. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-460-469

Введение

В 2022 г. мире было зарегистрировано 2,3 млн новых случаев и 670 тыс. смертей от рака молочной железы (РМЖ) [1]. РМЖ занимает первое место среди злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин России как по заболеваемости (21,2 %), так и смертности (15,9 %) [2].

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ уровня рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), а также белков HER2 (HER2/neu) и Ki-67, является одним из основных этапов выбора лечения РМЖ [3]. В зависимости от результатов ИГХ-анализа, принято выделять отдельные подгруппы РМЖ, которые заметно различаются между собой по своим биологическим характеристикам и принципам лечения: 1) ER+/PR+, HER2-отрицательный РМЖ, характеризующийся низким уровнем индекса Ki-67 (т.н. люминальный тип А); 2) ER-положительный, HER2-отрицательный РМЖ в сочетании с либо отрицательным статусом PR, либо с высоким индексом Ki-67 (люминальный HER2-негативный тип В); 3) ER-положительный, HER2-положительный РМЖ (люминальный HER2-позитивный тип В); 4) ER-/PR-, HER2-положительный РМЖ (HER2 РМЖ); 5) ER-/PR-/HER- РМЖ (трижды-негативный РМЖ).

Считается, что наилучший прогноз характерен для РМЖ люминального типа А — такие опухоли характеризуются относительно благоприятным течением, реже рецидивируют после операции и хорошо отвечают на эндокринную терапию [4, 5]. HER2-ассоциированные карциномы сами по себе отличаются особенно агрессивным течением, однако продолжительность жизни этой категории пациенток заметно улучшилась за последние четверть века, благодаря появлению анти-HER2 таргетной терапии [5, 6]. Трижды-негативные раки — достаточно гетеро-

генная группа РМЖ; эти новообразования могут достаточно хорошо отвечать на химиотерапию, но долгосрочный прогноз для этих пациенток чаще неблагоприятен [7, 8]. Люминальные опухоли типа В изучены в меньшей степени, при этом они также относятся к неблагоприятным разновидностям заболевания [9]. В нашем недавнем анализе мы впервые в России показали, что суррогатные подтипы РМЖ стадий II–IV демонстрируют ассоциацию с 5-летней опухолеспецифической выживаемостью (ОСВ) на популяционном уровне [10].

Несмотря на огромное количество исследований, прогностическая роль ИГХ-маркеров продолжает изучаться. Продолжается обсуждение порогового значения положительного уровня ER [3, 4, 11, 12]. Рецептор прогестерона играет ключевую роль в регуляции активности ER, что объясняет плохой прогноз у пациенток с фенотипом ER+/PR- [13]. Продолжаются поиски оптимальных методологических подходов для выявления опухолей с амплификацией и гиперэкспрессией HER2 [14, 15]. Наибольшие трудности связаны с анализом индекса пролиферации Ki-67, т. к. различные исследования рекомендуют разные пороговые значения данного показателя, при этом именно для Ki-67 характерны наибольшие проблемы с межлабораторной воспроизводимостью [16].

Популяционный регистр Архангельской области (АОКР) осуществляет сплошной учет ЗНО с 2000 г., своевременно и с максимальной полнотой и точностью обновляет данные о состоянии больных. Качество АОКР подтверждено неоднократно международными аудиторами, в т. ч. в рамках проектов «Рак на пяти континентах (CI-5)» [17], CONCORD [18], VENUSCANCER, что позволяет использовать его данные для исследования выживаемости больных. Цель данной работы — в рамках популяционного исследования высокого разрешения изучить прогностическое

значение вариаций уровней ER, PR, HER2/neu и Ki-67 у больных РМЖ на основе данных регистра рака Архангельской области в период с 2010 по 2020 гг.

Материалы и методы

Тема научной работы была одобрена на заседании Комитета по этике СГМУ № 07/11-20 от 25.11.2020 г.

Характеристика наблюдений. Подробное описание выборки было представлено ранее [10, 19]. Кратко она может быть охарактеризована

следующим образом. Из АОКР была выполнена сплошная выборка деперсонализированных случаев инвазивного (морфологический код МКБО-3 хххх/3) РМЖ за 2010–2020 гг., с включением переменных, описывающих возраст, место проживания больного, морфологический вариант, топографию и стадию опухоли, жизненный статус и дату смерти/последней проверки больного. Эту выборку АОКР в дальнейшем совместили с патологоанатомической базой данных, откуда были внесены все доступные результаты ИГХ. Методы определения уровней маркеров были стандартными и представлены ранее [10].

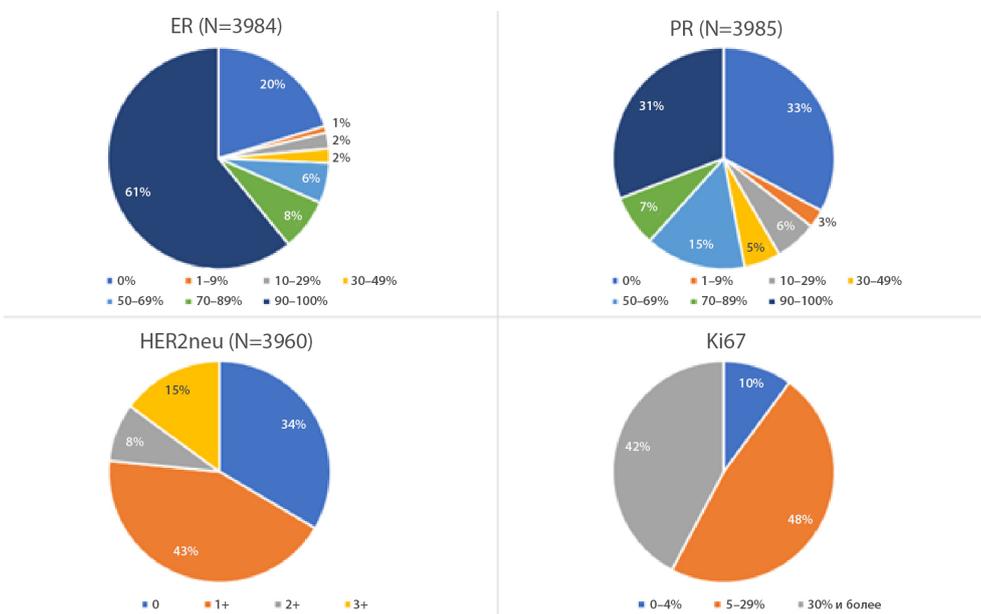


Рис. 1. Распределение частоты значений молекулярных маркеров: а) рецепторов эстрогенов, б) рецепторов прогестерона, в) рецепторов HER2/neu, г) уровня Ki-67. Данные Архангельского областного канцер-регистра, 2010–2020 гг.
Fig. 1. Frequency distribution of molecular markers levels: а) estrogen receptors, б) progesterone receptors, в) HER2/neu receptors, г) Ki-67 levels. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry, 2010–2020

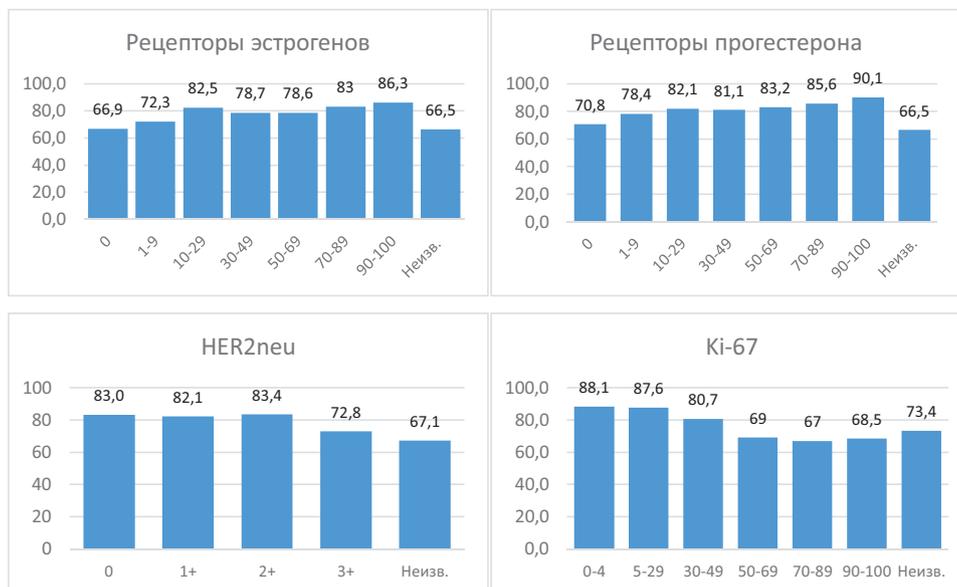


Рис. 2. Показатели 5-летней опухолеспецифической выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии иммуногистохимических предикторов: а) рецепторов эстрогенов, б) рецепторов прогестерона, в) рецепторов HER2/neu, г) уровня Ki-67. Данные Архангельского областного канцер-регистра, 2010–2020 гг.
Fig. 2. Variations of five-year cancer-specific survival in breast cancer patients by the level of expression of immunohistochemical markers: а) estrogen receptors, б) progesterone receptors, в) HER2/neu receptors, г) Ki-67 levels. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry, 2010–2020

Для проведения настоящего исследования значения уровней ER и PR были оценены в процентах и разбиты на группы: 0 %, 1–9 %, 10–29 %, 30–49 %, 50–69 %, 70–89 %, 90–100 %. Оценка уровней экспрессии HER2/neu проводилась по баллам от 0 до 3. В соответствии с рекомендациями [12] экспрессия Ki-67 была представлена диапазонами 0–4 % (низкий), 5–29 % («серая» зона) и 30 % + (высокий). Внутри высокого уровня Ki-67 мы также выделили вариации значений 30–49 %, 50–60 %, 70–89 % и 90–100 %.

Методы анализа выживаемости. Была проведена оценка опухолеспецифической выживаемости (ОСВ), определенной как промежуток времени между датой установления диагноза и датой смерти от РМЖ, в т. ч. осложнений, вызванных специальной терапией. Пациенты, выбывшие из-под наблюдения, были цензурированы по дате последней явки, живые больные — по дате выгрузки базы данных из регистра минус 1 месяц (22.01.2023).

Статистический анализ. Показатели 5-летней ОСВ при отдельных значениях уровней ER, PR, HER2/neu и Ki-67 оценивали с помощью актуарного метода, их влияние на прогноз (относительный риск смерти от РМЖ) определяли с помощью регрессии Кокса. В многофакторной модели с форсированным вводом всех доступных переменных оценивали изолированное влияние вариаций предикторов на прогноз выживаемости. Все значения уровней выживаемости представлены с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Всего для анализа за период с 2010 по 2020 гг. отобрано 5 357 случаев РМЖ. Сведения о ER, PR, HER2/neu и Ki-67 были доступны в 3 985, 3 985, 3 960, 2 676 случаях соответственно. Распределение частоты значений молекулярных маркеров в выбранной когорте отображено на рис. 1.

Пятилетняя ОСВ во всей когорте составила 62,8 % (95 % ДИ 61,1–64,4 %). Вариации показателей 5-летней выживаемости в зависимости от значений выбранных молекулярно-биологических индикаторов представлены на рис. 2.

Иммуногистохимические предикторы оказали значимое влияние на прогноз ОСВ. Показатели 5-летней ОСВ возрастали с 66,9 % (95 % ДИ 63,3–70,2 %) до 86,3 % (95 % ДИ 84,7–87,7 %) при уровнях ER 0 и 90–100 % соответственно. Уровни 5-летней выживаемости варьировали от 70,8 % (95 % ДИ 68,0–73,3 %) до 90,1 % (95 % ДИ 88,1–91,8 %) при вариациях значений PR

от 0 % до 90–100 % (различия статистически значимы, $p < 0,001$). С другой стороны, только уровень экспрессии 3+ HER2/neu был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом 5-летней ОСВ — 72,8 % (95 % ДИ 68,8–76,5 %), при меньшей или отрицательной экспрессии HER2/neu ОСВ была одинаковой, варьируя в пределах 82,1–83,4 %. Значения экспрессии Ki-67 0–4 % и 5–29 % были связаны с одинаково высоким прогнозом выживаемости, более высокие значения индикатора приводили к снижению ОСВ, причем его вариации в диапазоне 30–49 % были ассоциированы с более высокой выживаемостью, чем уровне экспрессии 50%+ — 80,8 % (95 % ДИ 76,0–84,5 %) против 68,2 % (95 % ДИ 64,0–72,0 %), $p < 0,001$.

Прогностическое влияние ИГХ-маркеров на ОСВ в однофакторной и многофакторной моделях регрессии пропорциональных рисков Cox представлено в табл. 1.

В однофакторной модели риск смерти от РМЖ значимо, в 1,7–2,5 раза, возрастал при экспрессии ER и PR более 10 % сравнительно с 0 %, на 69 % — при HER2/neu 3+ сравнительно с отрицательным значением HER2/neu, в 2,4 раза при Ki-67 30 % и более сравнительно с уровнем экспрессии этого белка менее 30 %.

После поправки на имеющиеся в БД регистра факторы и другие молекулярные предикторы, прогностическое значение изучаемых маркеров изменилось. В многофакторной модели уровни экспрессии ER выше 70 %, а также от 10 до 29 % были связаны с достоверно более низким риском смерти от РМЖ, по сравнению со случаями без экспрессии. Значимое благоприятное влияние на прогноз, снижение риска смерти на 37 %, сохранялось только при уровне экспрессии PR 90–100 %.

Исходно неблагоприятное значение эпидермального фактора роста 2 типа 3+ после поправки на другие факторы, ассоциировалось со значимым снижением риска на 23,6 % сравнительно с HER2/neu 0. Для объяснения этой инверсии был дополнительно проведен регрессионный анализ с последовательным вводом переменных. Отношение рисков существенно менялось после введения в модель переменных «стадия», «уровень ER» и «уровень Ki-67»; другие переменные не изменили окончательное значение ОР.

Поправка на все доступные факторы снизила значения ОР для уровней Ki-67 выше 30 % сравнительно с низким уровнем 0–4 % до 1,06–1,51, оставив достоверными только различия в риске смерти для уровня Ki-67 70–89 %. Но объединённое высокое значение Ki-67 (30–100 %) и в многофакторной модели было ассоциировано с достоверно, в 2 раза, более высоким риском смерти от РМЖ.

Таблица 1. Влияние вариаций значений иммуногистохимических маркеров на опухолеспецифическую выживаемость при РМЖ в однофакторной и многофакторной моделях регрессии пропорциональных рисков Сох. Данные АОКР, 2010–2020 гг.

Table 1. Effect of variations in the values of immunohistochemical markers on BC cancer-specific survival. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models. Data from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry, 2010–2020

	Однофакторная Univariate analysis				Многофакторная* Multivariate analysis			
	Отношение рисков, ОР Hazard ratio, HR	P	95 % ДИ** 95 % CI-	95 % ДИ+ 95% CI+	Отношение рисков, ОР Hazard ratio, HR	P	95 % ДИ- 95 % CI-	95 % ДИ+ 95% CI+
Рецепторы эстрогенов/ Estrogen receptors								
0 %	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
1–9 %	0,966	0,923	0,478	1,953	1,018	0,962	0,495	2,093
10–29 %	0,473	0,004	0,286	0,784	0,446	0,002	0,266	0,749
30–49 %	0,638	0,053	0,405	1,005	0,842	0,480	0,524	1,356
50–69 %	0,721	0,017	0,552	0,942	1,033	0,833	0,766	1,392
70–89 %	0,497	0,000	0,374	0,660	0,696	0,027	0,505	0,959
90–100 %	0,406	0,000	0,347	0,476	0,606	0,000	0,482	0,761
Неизвестный/ No data	1,070	0,407	0,912	1,254	1,446	0,791	0,094	22,246
Рецепторы прогестерона/ Progesterone receptor								
0 %	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
1–9 %	0,594	0,066	0,341	1,034	0,611	0,094	0,343	1,088
10–29 %	0,624	0,004	0,454	0,859	0,999	0,995	0,711	1,403
30–49 %	0,672	0,014	0,491	0,922	0,763	0,126	0,540	1,079
50–69 %	0,554	0,000	0,449	0,683	0,840	0,178	0,653	1,083
70–89 %	0,520	0,000	0,386	0,701	0,938	0,707	0,672	1,310
90–100 %	0,364	0,000	0,303	0,438	0,629	0,000	0,492	0,803
Неизвестный/ No data	1,222	0,007	1,057	1,412	0,768	0,850	0,050	11,839
Her2neu								
0	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
1+	1,067	0,448	0,902	1,263	1,023	0,797	0,860	1,217
2+	0,966	0,807	0,736	1,269	0,800	0,124	0,602	1,063
3+	1,632	0,000	1,336	1,993	0,774	0,019	0,625	0,959
Неизвестный/ No data	2,076	0,000	1,756	2,455	0,722	0,302	0,390	1,339
Ki67								
0–4 %	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение)/1.0 (reference)			
5–29 %	0,998	0,991	0,697	1,429	0,911	0,611	0,634	1,307
30–49 %	1,611	0,016	1,092	2,376	1,061	0,770	0,715	1,573
50–69 %	2,615	0,000	1,773	3,857	1,449	0,065	0,977	2,149
70–89 %	2,849	0,000	1,935	4,195	1,510	0,041	1,017	2,241
90–100 %	2,649	0,000	1,674	4,192	1,264	0,330	0,789	2,027
Неизвестный/ No data	2,147	0,000	1,504	3,065	1,240	0,335	0,799	1,931
Возраст/Age								
0–39 лет	1 (референтное значение) /1.0 (reference)				1 (референтное значение) /1.0 (reference)			
40–59 лет	0,765	0,032	0,599	0,978	0,877	0,301	0,684	1,124
60–79 лет	0,902	0,401	0,708	1,148	1,174	0,200	0,919	1,500
80 лет и старше 80 years and older	2,181	0,000	1,635	1,952	1,975	0,000	1,452	2,686

а также значение Ki-67 выше 30 % были связаны с независимым от других факторов влиянием на прогноз выживаемости больных РМЖ. В то же время гиперэкспрессия HER2 в многофакторной модели была значимо связана с положительным прогнозом. Это в целом подтверждает данные, ранее полученные в клинических исследованиях и ряде эпидемиологических анализов на других популяциях.

Стандартно уровень ER градируется как отрицательный (0 %), низкий 1–9 %) и высокий (10 % и более) [3, 11]. Экспрессия ER и PR являются мощными предикторами ответа на адъювантную эндокринную терапию. Больные РМЖ с высокой экспрессией гормональных рецепторов получают больше пользы от эндокринной терапии и имеют лучший прогноз [20]. С другой стороны, в ряде исследований было показано, что уровень ER в опухоли менее 10 % был связан с более высоким риском смерти, сравнимым с таковым при трижды негативном РМЖ [20–22]. Это согласуется с результатами нашего анализа. Мы не нашли исследований, анализировавших выживаемость больных РМЖ при вариациях уровня ER в пределах 10–100 %, но в то же время в нашем исследовании у 92 больных при уровне экспрессии ER от 10 % до 29 % в скорректированной на другие факторы модели риск смерти был более чем в два раза ниже, чем при отсутствии экспрессии.

В одном из исследований, проведенном Т. Ноппа и соавт., больные РМЖ были распределены в группы 0–33, 34–66 и 67 %+ экспрессией эстрогенов. У пациентов с экспрессией в опухолевых клетках эстрогена и/или прогестерона равной и более 67 %, адъювантная терапия тамоксифеном приводила к улучшению выживаемости. Авторы заключили, что пациентам с опухолями без экспрессии ER/PR не должна предлагаться эндокринная терапия, тогда как эта терапия должна быть настоятельно рекомендована пациентам с ≥ 67 % ER/PR-положительных клеток [23].

Отсутствие PR может указывать на недостаточную активность ER и отражает гиперактивное перекрестное взаимодействие между ER и сигнальными путями фактора роста. Они подавляют PR, даже когда они активируют другие функции ER [24]. В изученной нами доступной литературе нет данных о различиях в выживаемости пациентов с РМЖ в зависимости от уровня экспрессии PR. Имеется публикация о прогностическом значении отсутствия или очень низкой экспрессии (0–9 %) [25]. В нашем исследовании только высокий уровень экспрессии PR 90–100 % был ассоциирован со значимым снижением риска смерти на 37 %, по сравнению с нулевой экспрессией этого белка.

При оценке влияния HER2/neu на 5-летнюю ОСВ, гиперэкспрессия этого маркера достоверно снижала выживаемость до 72,8% сравнительно с 81,2–83,4% при ее отсутствии. Это подтвердили результаты однофакторного анализа. При этом в многофакторном анализе, после поправки на неравномерно распределенные другие факторы, гиперэкспрессия HER2/neu демонстрировала статистически значимое снижение риска смерти на 22,6%. Исходно неблагоприятный прогноз РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu объясняется тем, что он чаще выявляется в поздних стадиях и чаще имеет более высокую пролиферативную активность. Отрицательную прогностическую значимость имеет также отсутствие коэкспрессии PЭ, другой важной мишени для системной терапии. Поправка на эти факторы в модели привела к исчезновению и даже инверсии исходно отрицательного прогноза для HER2/neu+++.

Наше наблюдение подтверждается популяционными исследованиями, проведенными ранее [26–28]. По данным Marczyk V.R. и соавт., применение таргетной терапии трастузумабом изменило естественное течение HER2 позитивного рака [29], что соответствует нашим результатам.

Прогностическое значение Ki-67 является предметом длительной дискуссии. На клинических и популяционных примерах была установлена предсказательная роль этого индекса пролиферации [30, 31]. Это, в частности, было продемонстрировано в случаях ER-позитивных HER2-негативных опухолях: индекс пролиферации выше 30 % значительно увеличивал риск смерти [32, 33]. В нашем исследовании уровень экспрессии Ki-67 в 30 % и выше также был связан с негативным прогнозом в многофакторной модели, что подтверждает его независимое влияние. Более того, в диапазоне экспрессии Ki-67 30–100 % мы выявили почти линейное возрастание риска смерти на 6 %, 45 %, 51 % и 26 % при экспрессии Ki-67 30–49 %, 50–69 %, 70–89 % и 90–100 %, по сравнению с экспрессией 0–4 %. В доступной научной литературе таких подробных анализов выживаемости в зависимости от экспрессии Ki-67 при ее высоком уровне мы не нашли, но есть основания полагать что более высокие его значения связаны с негативным прогнозом, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Наш анализ не согласуется с результатами исследования N.L. Ferguson и соавт. [34], в котором авторы не выявили влияния на выживаемость уровней экспрессии рецепторов гормонов, HER2/neu и Ki-67, при этом единственным значимым предиктором была стадия заболевания. Этот вывод был сделан на основании анализа сравнительно небольшой группы больных, 593 больных РМЖ, получавших лечение в одном

учреждении, что отрицательно сказывается на статистической мощности анализа.

В настоящем анализе мы также подтвердили ранее обнаруженный [19] неблагоприятный прогноз выживаемости при локализации РМЖ в области соска и ареолы. Введение в регрессионную модель молекулярных факторов прогноза не изменило этой закономерности. Это согласуется с данными исследования Хан и соавт. [35], в котором было продемонстрировано, что пациенты с болезнью соска-ареолы Педжета имеют более низкую, чем при других топографиях РМЖ, выживаемость. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса, проведенный авторами, также продемонстрировал, что эта топография была независимым предиктором высокого риска смерти после поправки на возраст, рецепторы гормонов, HER2, размер опухоли и статус лимфатических узлов.

Углубленное эпидемиологическое исследование (исследование высокого разрешения) влияния иммуногистохимических маркеров на прогноз на популяционном уровне нами было проведено впервые в России. Преимуществом этого инновационного подхода является использование детализованных молекулярно-биологических данных, недоступных в базе данных обычного популяционного регистра при сохранении эпидемиологического подхода, подразумевающего анализ сплошной когорты больных. Это обеспечивает глубину статистического анализа и придает ему высокую мощность. Благодаря этому мы смогли оценить независимое прогностическое значение каждого из суррогатных молекулярно-биологических предикторов.

Ограничением нашего исследования является отсутствие данных о генетическом профилировании больных. Известно, что суррогатные предикторы, определенные с помощью иммуногистохимического метода, не всегда соответствуют определенным с помощью методов генетического профилирования. Так, например, по данным Lundberg A. и соавт. [36], молекулярно-генетические подходы RS и PAM50 в двух когортах больных РМЖ в Швеции, состоящих из 379 и 209 пациентов, со средней продолжительностью наблюдения 12,4 и 12,5 лет соответственно, предоставили больше прогностической информации, чем ИГХ-подтипы у всех пациентов с РМЖ; однако ИГХ-подтипы не добавляли никакой дополнительной прогностической информации к PAM50. В нашем исследовании также не были учтены углубленные данные о проведении терапии, такие как вид хирургического вмешательства, объем лимфодиссекции, вид и доза ЛТ, а также данные лекарственного лечения. Эти данные также могли значимо повлиять на исход заболевания.

Дальнейшими направлениями нашего исследования является оценка влияния подробных клинических факторов на выживаемость больных РМЖ в рамках углубленного анализа. Другим важным направлением последующих исследований является изучение причин неонкологической смертности нашей когорты.

Заключение

В эпидемиологическом исследовании высокого разрешения было изучено влияние молекулярно-биологических предикторов РМЖ на выживаемость. В многофакторном регрессионном анализе установлено благоприятное прогностическое значение уровней экспрессии ER 10–20 % и 80–100 %, PR 90–100 %, по сравнению с негативной экспрессией. Мы подтвердили, что в условиях тотальной анти-HER2 терапии наличие гиперэкспрессии этого белка положительно влияет на прогноз. Нами было подтверждено неблагоприятное прогностическое значение высокого уровня экспрессии Ki-67 и впервые показано ухудшение выживаемости при возрастании его значения в диапазоне более 50–100 %. Требуются последующие углубленные анализы выживаемости при различных молекулярно-биологических подтипах в зависимости от клинических деталей лечения, а также анализ смертности от неонкологической патологии больных РМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Тема научной работы была одобрена на заседании Комитета по этике СГМУ № 07/11-20 от 25.11.2020 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The topic of the research was approved at the meeting of the the NSMU Ethics Committee No. 07 / 11-20 dated November 25, 2020.

Финансирование

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания МЗ РФ на выполнение научных исследований для Северного государственного медицинского университета.

Financing

The study was conducted as part of a state assignment from the Ministry of Health of the Russian Federation to conduct scientific research for the Northern State Medical University.

Участие авторов

Агаева А.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме; Валькова Л.Е. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи; Заярная М.А. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Потехина Е.Ф. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;
 Богданов Д.В. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;
 Имянитов Е.Н. — составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи;
 Вальков М.Ю. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Agaeva A.V. — developed the study design, acquired data for analysis, analyzed the acquired data, wrote the manuscript, and reviewed publications related to the topic of the article;
 Valkova L.E. — developed the research concept, processed statistical data, carried out critical revision, and edited the draft manuscript;

Zayarnaya M.A. — processed the statistical data, carried out a critical revision and edited the draft of the manuscript;

Potekhina E.F. — processed the statistical data, carried out a critical revision and edited the draft manuscript;

Bogdanov D.V. — processed the statistical data, carried out a critical revision and edited the draft of the manuscript;

Imyanitov E.N. — drafted the manuscript and approved the final version of the article for publication;

Valkov M.Yu. — developed the concept of the research, processed the statistical data, drafted the manuscript and approved the final version of the article for publication.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022. Global cancer observatory. International Agency for Research on Cancer. Graphic. Cancer Today: IACR. 2024. URL: https://geo.iaarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1 (27.02.2024).
- Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура, (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии*. 2022; 68(3): 286-93.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>. [Merabishvili V.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure. (Population study at the federal district level). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(3): 286-93.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293> (In Rus)].
- Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011; 22(8): 1736-47.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.
- Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010; 28(20): 3271-7.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>.
- Harbeck N., Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017; 389(10074): 1134-1150.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8).
- Dempsey N., Sandoval A., Mahtani R. Metastatic HER2-positive breast cancer: Is there an optimal sequence of therapy? *Curr Treat Options Oncol*. 2023; 24(9): 1120-1137.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01108-w>.
- Howard F.M., Olopade O.I. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review. *Cancer J*. 2021; 27(1): 8-16.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000500>.
- Leon-Ferre R.A., Goetz M.P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer. *BMJ*. 2023; 381: e071674.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071674>.
- Kay C., Martínez-Pérez C., Turnbull A.K., et al. Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer. *Future Oncol*. 2021; 17(13): 1665-1681.-DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0504>.
- Агаева А., Громов Д., Вальков М., et al. Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(4): 639-47.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647>. [Agaeva A., Gromov D., Valkov M., et al. Impact of surrogate molecular biological subtype on breast cancer survival: in-depth epidemiological analysis based on the Archangelsk regional cancer registry data. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(4): 639-47.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647> (In Rus)].
- Waks A.G., Winer E.P. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019; 321(3): 288-300.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.
- Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А., et al. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. Изд. Москва: Издательский дом «АББ-пресс». 2022; 266 с.-EDN: NMG MVP-ISBN: 978-5-6046462-7-4. [Apanasevich V.I., Artamonova E.V., Ashrafyan L.A., et al. The gold standard of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with breast cancer. Moscow: Publishing House "ABC-press". 2022; 266 с.-EDN: NMG MVP-ISBN: 978-5-6046462-7-4 (In Rus)].
- Mohammed H., Russell I.A., Carroll J.S., et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer. *Nature*. 2015; 523(7560): 313-7.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14583>.
- Sauter G., Lee J., Press M.F., et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8): 1323-33.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8197>.
- Press M.F., Seoane J.A., Slamon D.J., et al. Assessment of ERBB2/HER2 Status in HER2-Equivocal Breast Cancers by FISH and 2013/2014 ASCO-CAP Guidelines. *JAMA Oncol*. 2019; 5(3): 366-375.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6012>.
- Finkelman B.S., Zhang H., Turner B.M., et al. The evolution of Ki-67 and breast carcinoma: past observations, present directions, and future considerations. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3): 808.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030808>.
- Bray F., Ferlay J., Laversanne M., et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015; 137(9): 2060-71.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29670>.

18. Allemani C., Matsuda T., Coleman M.P., et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-1075.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
19. Агаева А.В., Светлакова А.В., Вальков М.Ю., et al. Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. *Онкология женской репродуктивной системы*. 2023; 19(1): 38-47.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47>. [Agaeva A.V., Svetlakova A.V., Valkov M.Yu., et al. Population factors of prognosis of survival in breast cancer: analysis according to the Arkhangelsk regional Cancer Registry for 2000-2020. *Tumors of the Female Reproductive System*. 2023; 19(1): 38-47.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47> (In Rus)].
20. Yoon K.H., Park Y., Shin H.C., et al. Effect of estrogen receptor expression level and hormonal therapy on prognosis of early breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2022; 54(4): 1081-1090.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2021.890>.
21. Yu K.D., Cai YW, Shao ZM., et al. Estrogen receptor-low breast cancer: Biology chaos and treatment paradox. *Cancer Commun* (Lond). 2021; 41(10): 968-980.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12191>.
22. Zhong Y., Ding B., Wen Y., et al. Hormone receptor expression on endocrine therapy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Am Surg*. 2022; 88(1): 48-57.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0003134820972327>.
23. Honma N., Horii R., Akiyama F., et al. Proportion of estrogen or progesterone receptor expressing cells in breast cancers and response to endocrine therapy. *Breast*. 2014; 23(6): 754-62.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.003>.
24. Cui X., Schiff R., Lee A.V., et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30): 7721-35.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.004>.
25. Lashen A.G., Toss M.S., Rakha E.A., et al. The clinical value of progesterone receptor expression in luminal breast cancer: A study of a large cohort with long-term follow-up. *Cancer*. 2023; 129(8): 1183-1194.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34655>.
26. Fisusi F.A., Akala E.O. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019; 7(1): 3-23.-DOI: <https://doi.org/10.2174/2211738507666190122111224>.
27. Loibl S., Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2017; 389(10087): 2415-2429.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32417-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32417-5).
28. Su Y., Zheng Y., Shu X.O., et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2011; 11: 292.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-292>.
29. Marczyk V.R., Rosa D.D., Maia A.L., et al. Overall survival for HER2-positive breast cancer patients in the HER2-targeted era: Evidence from a population-based study. *Clin Breast Cancer*. 2022; 22(5): 418-423.-DOI: 10.1016/j.clbc.2022.03.004.
30. Howlander N., Cronin K.A., Andridge R., et al. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018; 27(6): 619-626.-DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
31. Kasangian A.A., Gherardi G., La Verde N.M., et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189127.-DOI: 10.1371/journal.pone.0189127.
32. Probert J., Dodwell D., Mannu G.S., et al. Ki67 and breast cancer mortality in women with invasive breast cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2023; 7(5): pkad054.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad054>.
33. Родионова М.В., Воротников И.К., Родионов В.В., et al. Прогностическая и предиктивная значимость динамики изменения индекса пролиферации Ki67 в модели предоперационной гормонотерапии больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1(5): 102-109. [Rodionova M.V., Vorotnikov I.K., Bogush T.A., et al. Prognostic and predictive significance of the dynamics of changes in the Ki67 proliferation index in the model of preoperative hormone therapy in breast cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 1(5): 102-109 (In Rus)].
34. Ferguson N.L., Bell J., Orucevic A., et al. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. *Breast J*. 2013; 19(1): 22-30.-DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.12059>.
35. Han B.Y., Xu X.L., Ling H., et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of mammary paget's disease: a retrospective study based on a chinese population. *Cancer Manag Res*. 2022; 14: 237-247.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S338788>.
36. Lundberg A., Lindström L.S., Tobin N.P., et al. Gene expression signatures and immunohistochemical subtypes add prognostic value to each other in breast cancer cohorts. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(24): 7512-7520.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1535>.

Поступила в редакцию / Received / 06.03.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.03.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анна Викторовна Агаева / Anna V. Agaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>, SPIN-code: 6186-7539.

Людмила Евгеньевна Валькова / Lyudmila E. Valkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>, SPIN-code: 7044-1926.

Мария Андреевна Заярная / Maria A. Zayarnaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8680-1928>.

Елена Федоровна Потехина / Elena F. Potekhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-4244>, SPIN-code: 7044-1926.

Дмитрий Васильевич Богданов / Dmitry V. Bogdanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>, SPIN-code: 2507-1354.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Михаил Юрьевич Вальков / Mikhail Yu. Valkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>, SPIN-code: 8608-8239.

