



*А.В. Агаева^{1,2}, Д.Д. Громов^{1,2}, О.В. Чемакина^{1,2}, А.В. Светлакова^{1,2},
 Л.Е. Валькова^{1,2}, А.А. Дяченко¹, Д.В. Богданов^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}*

Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака

¹ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Архангельск
²ГБУ АО «АКОД», г. Архангельск

*A.V. Agaeva^{1,2}, D.D. Gromov^{1,2}, O.V. Chemakina^{1,2}, A.V. Svetlakova^{1,2}, L.E. Valkova¹,
 A.A. Dyachenko¹, D.V. Bogdanov^{1,2}, M.Yu. Valkov^{1,2}*

Impact of surrogate molecular biological subtype on breast cancer survival: in-depth epidemiological analysis based on the Arkhangelsk regional cancer registry data

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

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

Цель. Оценить прогностическое значение суррогатных молекулярно-биологических подтипов при РМЖ по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) в период 2010–2020 гг.

Материалы и методы. Сплошная выборка записей о больных раком молочной железы из базы данных Архангельского областного канцер-регистра совмещена с данными иммуногистохимического исследования патологоанатомической базы данных, включая уровни рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2neu и Ki67. По сочетанию последних определяли суррогатные молекулярно-биологические подтипы. Оценивали опухолеспецифическую выживаемость и общую выживаемость с помощью методов Каплана-Майера и метода life tables. Степень влияния на прогноз отдельных факторов, доступных в базе данных регистра, оценивали в регрессии Кокса.

Результаты. Отобрано 5 357 случаев рака молочной железы, суррогатный подтип был определен в 3 048 случаях. При люминальном А, люминальном В, люминальном В Her2neu-положительном, гормон-рецептор-негативном Her2neu-положительном и трижды негативном раке молочной железы показатели 5-летней ОСВ составили 89,9 %, 78,8 %, 79,3 %, 65,2 % и 66,7 %; 5-летней ОВ — 80,2 %, 69,0 %, 72,4 %, 61,6 % и 59,4 % соответственно, $p < 0,0001$. Молекулярный подтип не влиял на прогноз общей выживаемости при I стадии и на прогноз опухолеспецифической выживаемости при I-II стадиях. В многомерном анализе сохранился значимо более высокий риск смерти от рака молочной железы и от любой причины для люминального В, гормон-рецептор-негативного Her2neu-положительного и трижды негативного рака сравнительно с люминальным А подтипом.

Выводы. Суррогатные молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы в российской популяции ассоциированы с прогнозом выживаемости. Необходим дополнительный анализ смертности от причин, не связанных с раком молочной железы.

Aim. To evaluate a prognostic value of the surrogate molecular biological subtypes of breast cancer (BC) by the data of Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR) over the period 2010–2020.

Materials and Methods. A continuous sampling of breast cancer patient records from the AOCR database was combined with immunohistochemical (IHC) data from the pathological database, including estrogen and progesterone receptors, Her2neu, and Ki67 levels. The surrogate molecular biological subtypes were determined based on the combination of these markers. Cancer-specific survival (CSS) and overall survival (OS) were assessed using the Kaplan-Meier methods and the life table method. The prognostic value of factors available in the registry database was assessed using Cox regression.

Results. 5 357 cases of BC were selected, and the surrogate subtype was determined in 3048 cases. The 5-year CSS rates for luminal A (LA), luminal B (LB), luminal B Her2neu-positive (LBHer2neu+), hormone receptor-negative Her2neu-positive (HR-Her2neu+), and triple-negative (TN) BC were 89.9 %, 78.8 %, 79.3 %, 65.2 %, and 66.7 %, respectively; 5-year OS rates were 80.2 %, 69.0 %, 72.4 %, 61.6 %, and 59.4 %, respectively, ($p < 0.0001$). Molecular subtype did not affect the prognosis of OS at stage I and the prognosis of CSS at stages I-II. In multivariate analysis, there was a significantly higher risk of death from BC and from any cause for LB, HR-Her2neu+ and TNBC compared to the LA subtype.

Conclusion. Surrogate molecular biological subtypes of BC in the Russian population are associated with survival prognosis. Further analysis of non-breast cancer-related mortality is needed.

Ключевые слова: рак молочной железы; суррогатные молекулярно-биологические подтипы; выживаемость; факторы прогноза; популяционный канцер-регистр

Для цитирования: Агаева А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю. Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака. Вопросы онкологии. 2023;69(4):639-647. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647

Keywords: breast cancer; surrogate molecular biological subtypes; survival; prognostic factors; population cancer registry

For citation: Agaeva AV, Gromov DD, Chemakina OV, Svetlakova AV, Valkova LE, Dyachenko AA, Bogdanov DV, Valkov MYu. Impact of surrogate molecular biological subtype on breast cancer survival: in-depth epidemiological analysis based on the Archangelsk regional cancer registry data. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):639-647. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) гетерогенен по своему биологическому строению [1]. На 12-й Международной конференции по терапии РМЖ в Санкт-Галлене (2011) экспертная группа приняла подход к классификации, основанный на биологических подтипах этого заболевания, поддержав клинико-патологическое определение рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), Her2neu и Ki-67 как полезное для принятия клинических решений. Было заключено, что, поскольку рутинное генетическое профилирование в клинике еще недоступно, иммуногистохимическое (ИГХ) типирование остается действенным методом для оценки риска рецидива и оценки вероятного эффекта специфической терапии [2].

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику мультигенных панелей, ИГХ остается базисом в определении молекулярного подтипа РМЖ и в настоящее время [3]. РМЖ классифицируется как ER- и/или PR-положительный и Her2neu-отрицательный (далее ER-положительный), Her2-положительный или трижды негативный (TN) РМЖ. Примерно половина Her2-положительных опухолей также являются ER-положительными. Эта классификация определяет характер системного лечения. Почти все ER-положительные опухоли являются кандидатами на адъювантную эндокринную терапию. Для большинства TN РМЖ требуется адъювантная химиотерапия, а для большинства Her2neu+ видов рака требуется анти-HER2-терапия в сочетании с химиотерапией [4].

Прогностическое значение ряда из этих параметров противоречиво. Так при низком значении ER (1–9 %) большинство опухолей показывают молекулярно-биологические признаки TN РМЖ [5] и в больших ретроспективных исследованиях демонстрируют менее благоприятный прогноз [6], но эпидемиологические анализы, оценивающие исходы в зависимости от этого признака отсутствуют. В то же время существуют веские свидетельства из эпидемиологических анализов о значительных различиях в показателях выживаемости: с более благоприятным прогнозом связано наличие ER и PR в опухоли. В то же время, Her2neu+ и TN подтипы ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [7].

В России популяционных анализов выживаемости при РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов ранее не проводилось, поскольку регистры рака существуют только несколько десятилетий, а сведения о ИГХ-профиле не собираются регистрами по настоящее время. Подобный анализ возможен только при совмещении базы данных регистра с госпитальной базой данных и/или базой данных патогистологической лаборатории. Архангельский областной карцер-регистр (АОКР) неоднократно проходил международные аудиты качества [8, 9], а Архангельская область (АО) имеет уницентрическую систему оказания онкологической помощи, что делает возможным подобный анализ.

Цель — установить и количественно оценить прогностическое значение суррогатных молекулярно-биологических подтипов при РМЖ по данным сплошной когорты больных, зарегистрированных и прослеженных в АОКР в 2010–2020 гг.

Материалы и методы

Характеристика наблюдений. Сведения о выборке из АОКР подробно представлены в [10]. Данные были деперсонализированы, учет событий велся по уникальному идентификационному номеру пациента в регистре. Сплошная выборка всех случаев инвазивного РМЖ за 2010–2020 гг. в АОКР была совмещена с патологоанатомической базой данных, были внесены все доступные результаты ИГХ.

Уровни экспрессии ER, PR, Her2neu и Ki-67 в АКОД определяются с помощью ИГХ метода с 2010 г. Уровни ER, PR и Ki-67 в ядрах опухолевых клеток после рутинного гистологического исследования биопсийного или операционного материала на участках инвазивного рака, согласно рекомендациям St. Gallen [2], оценивали в процентах. Уровень мембранной экспрессии Her2neu по ИГХ выражали в баллах [2]. При неопределенном значении Her2neu++ в качестве дополнительного метода исследования используется методика гибридизации *in situ*. В основе этого метода лежит принцип специфического (комплиментарного) взаимодействия меченного зонда с нуклеиновой кислотой-мишенью, позволяющий выявить амплификацию гена [11].

В соответствии с полученными данными ИГХ, каждому случаю был присвоен суррогатный молекулярно-биологический подтип в соответствии с рекомендациями Российского общества онкомаммологов (РООМ, 2021 г.) [11]:

- люминальный А (LA) — ER-положительный, PR-положительный, Her2neu-отрицательный, низкое значение Ki-67;
- люминальный В (LB) (ER-положительный, любые значения PR, Her2neu-отрицательный, высокий Ki-67);
- люминальный В Her2neu-положительный (LBHer2neu+) — ER-положительный, любые значения PR, Her2neu-положительный, любой Ki67;

– Her2neu-положительный (Her2neu+) — отрицательные значения гормональных рецепторов и положительный Her2neu;

– трижды негативный (TN) — ER-, PR-, Her2neu-отрицательные, при любом Ki67.

В отличие от критериев Sankt-Gallen [2], мы использовали 10 % в качестве порогового положительного значения уровня экспрессии антител к ER. Уровень Ki-67 30 % и выше учитывался как высокий.

Помимо переменных, кодирующих данные ИГХ, в базу данных входили следующие переменные: возраст (с разбивкой на возрастные подгруппы до 40 лет, 40–49, 50–59, 60–79 и 80+ лет), место проживания (город/село), точные дата установления диагноза и дата смерти, код классификации по МКБ 10 пересмотра, стадия заболевания в соответствии с классификацией TNM UICC 8 издания, морфологический тип РМЖ в соответствии с ICDO 3.1 кодом.

Методы анализа. В качестве метода оценки были выбраны: 1) общая выживаемость (ОВ) — измерение, в качестве события принимающее смерть больного от любой причины и 2) опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ), характеризующая промежуток времени между датой установления диагноза и датой смерти от РМЖ, либо осложнений, связанных с его лечением. Живых пациентов и пациентов, выбывших из-под наблюдения, цензурировали по дате выгрузки верифицированной базы данных минус 2 месяца (01 октября 2022 г.) и по дате последней явки соответственно. Временной лаг для оценки статуса больных использовали для обеспечения надежности сведений о смерти больных, учитывая то, что база данных регистра рака обновляется ежемесячно.

Выживаемость оценивали с помощью методов Каплана-Майера и метода life tables, различия между отдельными популяционными подгруппами оценивали с помощью лог-рангового метода [12]. Коррекцию на доступные в базе данных АОКР факторы проводили с помощью многофакторной регрессии Кокса с последовательным вводом в модель кодирующих их переменных [13]. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Проанализировано 5 357 случаев, зарегистрированных с 2010 по 2020 гг. Согласно правилам Международного агентства по изучению рака (МАИР), из анализа исключено 97 случаев РМЖ, зарегистрированных посмертно. Из 5 260 записей в итоговой выборке молекулярно-биологический подтип опухоли был определен в 3 048 случаях. Одно, трех-, пяти- и десятилетняя ОВ в общей популяции составила 90,8 % (95 % ДИ 90,1–91,5 %), 77,7 % (95 % ДИ 76,6–78,8 %), 68,6 % (95 % ДИ 67,2–69,9 %), 53,4 % (95 % ДИ 51,5–55,3 %); ОСВ 93,4 % (95 % ДИ 92,7–94,1 %), 83,6 % (95 % ДИ 82,5–84,6 %), 77,5 % (95 % ДИ 76,3–78,7 %), 68,8 % (95 % ДИ 67,0–70,5 %) соответственно.

Таблица 1. Опухолеспецифическая и общая выживаемость при РМЖ в зависимости от суррогатного молекулярно-биологического подтипа. Данные АОКР, 2010–2020 гг.

Table 1. Overall and cancer-specific breast cancer survival by surrogate molecular biological subtype. ARCR data, 2010–2020

Суррогатный молекулярно-биологический подтип Surrogate molecular biological subtype	№	5-летняя ОСВ, %, (95 % ДИ) 5-year CSS, % (95 % CI)	5-летняя ОВ, % (95 % ДИ) 5-year OS, % (95 % CI)
Люминальный А Luminal A	1144	89,9 (87,7–91,6)	80,2 (77,5–82,6)
Люминальный В Luminal B	769	78,8 (75,12–82,1)	69,0 (65,0–72,7)
Люминальный В Her2neu-положительный Luminal B Her2neu positive	340	79,3 (74,0–83,6)	72,4 (66,9–77,2)
Her2neu положительный Her2neu positive	268	65,2 (58,6–71,0)	61,6 (55,1–67,5)
Трижды негативный Triple negative	527	66,7 (62,1–70,8)	59,4 (54,8–63,7)
Неизвестный подтип No data	2309	74,5 (72,5–76,3)	64,8 (62,7–66,8)

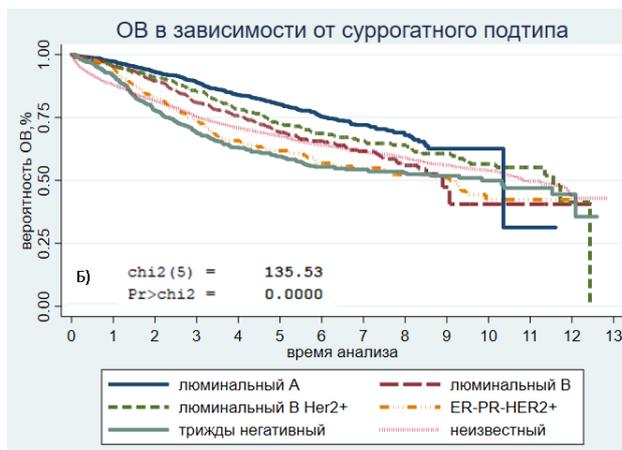
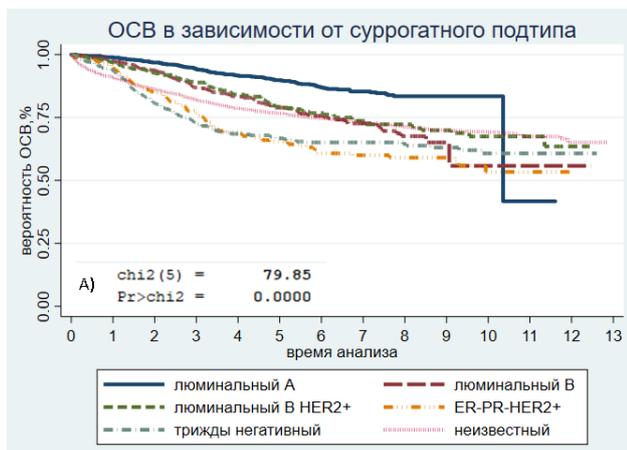


Рис. 1. Показатели А) опухолеспецифической и Б) общей выживаемости в зависимости от суррогатного молекулярно-биологического подтипа РМЖ по данным АОКР 2010–2020 гг. Расчеты по Kaplan-Meier. Значимость различий между подгруппами оценена по log-rank
Figure 1. A Kaplan-Meier trends of A) cancer-specific and B) overall breast cancer survival depending on the surrogate molecular biological subtype. ARCR data, 2010–2020. The differences of the estimates between the subgroups are assessed by log-rank

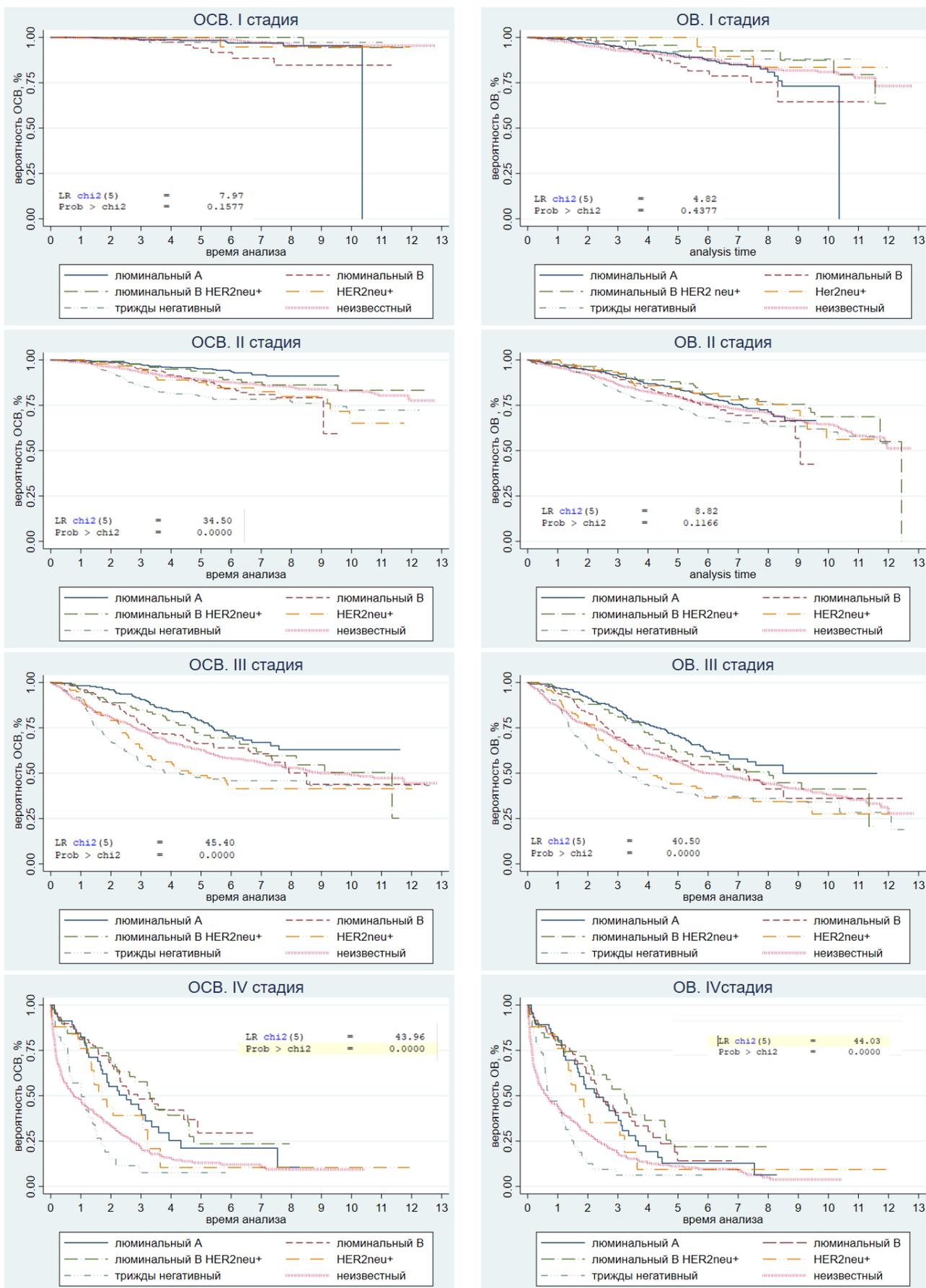


Рис. 2. Показатели опухолеспецифической и общей выживаемости при различных суррогатных молекулярно-биологических подтипах РМЖ в зависимости от стадии по данным АОКР 2010–2020 гг. Расчеты по Kaplan-Meier. Значимость различий между подгруппами оценена по log-rank
 Figure 2. A Kaplan-Meier estimations of overall and cancer-specific breast cancer survival depending on the surrogate molecular biological subtype by stage. ARCR data, 2010–2020. The differences of the estimates between the subgroups are assessed by log-rank

Выживаемость больных РМЖ в зависимости от учитываемых молекулярно-биологических подтипов, как фактора прогноза, представлена в табл. 1. и на рис. 1.

Суррогатные молекулярно-биологические подтипы РМЖ были ассоциированы с прогнозом выживаемости. Максимальные значения пятилетней ОВ и ОСВ наблюдали при LA РМЖ: 80,2 % (95 % ДИ 77,5–82,6) и 89,9 % (95 % ДИ 87,7–91,6) соответственно. LV РМЖ был ассоциирован с наименее благоприятным прогнозом как ОСВ, так и ОВ среди гормонрецептор-положительных подтипов. Общая выживаемость составляла 59–62 %, а ОСВ — 65–67 % при Her2neu+ и TN РМЖ. Неизвестный молекулярно-биологический подтип был ассоциирован с низким уровнем ОВ (64,8 %, 95 % ДИ (62,7–66,8 %)) и ОСВ (74,5 %, 95 % ДИ (72,5–76,3 %)), различия статистически значимы, $p < 0,0001$.

На рис. 2 представлены показатели ОСВ и ОВ при суррогатных молекулярно-биологических подтипах с разбивкой по стадии РМЖ.

Суррогатный подтип РМЖ оказывает значимое влияние на прогноз ОВ при распространенных стадиях, на прогноз ОСВ — при 2–4 стадиях РМЖ. При этом различия ОСВ были больше статистической силы сравнительно с

такowymi в ОВ при каждой из стадий. При I стадии ни один из суррогатных подтипов не был связан с преимуществом в выживаемости: 5-летняя ОСВ варьировала от 94,3 % при LV раке до 100 % LVHer2neu+ и HR–Her2neu+ раке, 5-летняя ОВ — от 85,4 % при LV до 100 % при гормонрецептор-положительном Her2neu+ раке.

При II стадии РМЖ показатели 5-летней ОСВ были наиболее высокими при LA подтипе (95,1 %, 95 % ДИ 92,5–96,8 %), минимальными — при TN раке (80,1 %, 95 % ДИ 74,3–84,7 %); однако показатели 5-летней ОВ существенно не отличались друг от друга, варьируя от 87,9 % при LVHer2neu+ до 73,6 % при TN РМЖ. При III стадии РМЖ показатели 5-летней ОСВ и ОВ были максимальными при LA подтипе (79,3 % и 70,6 %), минимальными — при TN подтипе 47,7 % и 39,7 % соответственно.

При IV стадии РМЖ наиболее высокие показатели 5-летней опухолеспецифической и общей выживаемости отмечены при люминальных подтипах: они варьировали в пределах 19,8–31,6 % и 11,4–23,3 % соответственно, различия между ними статистически незначимы. HR–Her2neu+ и TN подтипы предопределяли низкую ОСВ (12,2 % и 7,4 %) и ОВ (11,3 и 6,2 %), $p < 0,0001$.

Таблица 2. Однофакторный и многофакторный анализ общей и опухолеспецифической выживаемости больных РМЖ (регрессия Кокса). Данные АОКР 2010–2020 гг.
Table 2. Univariate and multivariate analysis of overall and cancer-specific survival in breast cancer (Cox regression). ARCR data, 2010–2020

Суррогатный молекулярно-биологический подтип Surrogate molecular biological subtype	Отношение рисков, ОР (95 % ДИ) Hazard ratio, HR (95 % CI)		
	Однофакторный анализ Univariate analysis	Поправка на стадию Correction for the stage	Многофакторный анализ* Multivariate analysis
Опухолеспецифическая выживаемость Cancer-specific survival			
Люминальный А Luminal A	1,0 (референтная) 1.0 (reference)		
Люминальный В Luminal B	2,00 (1,57–2,54)	1,42 (1,12–1,80)	1,54 (1,21–1,96)
Люминальный В Her2neu положительный Luminal B Her2neu positive	2,02 (1,53–2,69)	1,15 (0,86–1,52)	1,10 (0,88–1,58)
Her2neu положительный Her2neu positive	3,49 (2,67–4,56)	2,16 (1,65–2,83)	2,09 (1,58–2,76)
Трижды негативный Triple negative	3,28 (2,60–4,14)	2,75 (2,17–3,47)	2,72 (2,14–3,44)
Неизвестный подтип No data	2,34 (1,92–2,84)	1,86 (1,53–2,27)	1,39 (1,12–1,73)
Общая выживаемость Overall survival			
Люминальный А Luminal A	1,0 (референтная) 1.0 (reference)		
Люминальный В Luminal B	1,47(1,23–1,76)	1,15 (0,96–1,38)	1,57 (1,31–1,88)
Люминальный В Her2neu положительный Luminal B Her2neu positive	1,33 (1,07–1,67)	0,89 (0,71–1,11)	1,23 (0,97–1,54)
Her2neu положительный Her2neu positive	1,95 (1,56–2,43)	1,37 (1,10–1,71)	1,75 (1,39–2,19)
Трижды негативный Triple negative	2,02 (1,69–2,42)	1,78 (1,49–2,13)	2,10 (1,75–2,52)
Неизвестный подтип No data	1,65 (1,43–1,89)	1,38 (1,20–1,59)	1,21 (1,04–1,41)

*поправка на пол, возраст, место проживания, морфологию, стадию, метод лечения, временной период. Полу жирным текстом выделены статистически значимые различия

*correction for sex, age, place of residence, morphology, stage, method of treatment, time period. Statistically significant differences are highlighted in bold

Отношения рисков смерти при различных суррогатных подтипах и влияние на них других доступных в регистре переменных в однофакторном и многофакторном регрессионном анализе общей и опухолеспецифической выживаемости представлены в табл. 2.

Исходный риск смерти от любой причины и РМЖ при LB (Her2neu+ и Her2neu-), HR-Her2neu+ и TN суррогатных вариантах в однофакторной регрессии был значимо выше сравнительно с наиболее благоприятным, LA вариантом. Поправка на стадию привела к исчезновению различий в прогнозе ОБ для LB (Her2neu+ и Her2neu-) и сделала незначимыми различия отношения рисков ОСВ для LBHer2neu+ рака сравнительно с LA.

В многомерной регрессии ОБ и ОСВ прогноз был одинаковым для LA и LBHer2neu+ РМЖ. После поправки на все доступные факторы риск смерти от любой причины (ОБ) сравнительно с LA подтипом был значимо выше на 29 %, 54 %, 98 % и 16 % при LB, Her2neu+, TN и неизвестном подтипах соответственно. Риск смерти от РМЖ (ОСВ) при указанных молекулярно-биологических вариантах был выше в 1,5–2,7 раз.

Обсуждение

В этой статье мы представили результаты углубленного эпидемиологического анализа выживаемости при различных суррогатных молекулярно-биологических подтипах РМЖ на основе совмещения данных популяционного канцер-регистра и базы данных патоморфологической лаборатории г. Архангельска. Такой анализ, по нашим сведениям, проведен впервые в России. На репрезентативной российской популяции, включавшей 5 260 наблюдений РМЖ в период с 2010 по 2020 гг., мы в целом подтвердили закономерности, выявленные в клинических и эпидемиологических анализах на других популяциях.

Установлено, что прогноз ОБ и ОСВ наиболее благоприятен при люминальных, особенно LA подтипе РМЖ, что согласуется с результатами других анализов [14, 15, 16, 17, 18]. Показательно, что наличие гиперэкспрессии Her2neu, по данным ИГХ, давало преимущество в ОБ и ОСВ при гормонрецептор-положительных формах РМЖ сравнительно с LB подтипом, особенно после коррекции на другие доступные в базе данных ракового регистра факторы. То есть преимущество в выживаемости у больных LA подтипом РМЖ сравнительно с другими люминальными подтипами связано, главным образом, с меньшей его исходной распространенностью по стадии.

При LBHer2neu+ РМЖ современное лечение, включающее таргетирование обеих мише-

ней, приводит к улучшению прогноза. Так по данным эпидемиологического исследования van Uden и соавт., при метастатическом воспалительном РМЖ с наиболее благоприятным прогнозом был связан LBHer2neu+ РМЖ [19]. Другие анализы также подтверждают эту закономерность [20, 21, 22, 23].

В то же время поправка на все доступные факторы оставила значимым неблагоприятный прогноз при HR-Her2neu+ и TN РМЖ. TN РМЖ в целом нечувствителен к гормонотерапии и таргетной терапии, характеризуется более высокой частотой рецидивов, высоким риском и частотой метастазирования [24]. Выбор лечения при метастатическом TN РМЖ ограничен химиотерапией и, с недавнего времени, иммунотерапией [11].

Прогноз пятилетней выживаемости в нашем исследовании не определялся суррогатным подтипом РМЖ при ранних стадиях. Учитывая то, что РМЖ является хроническим и в большинстве случаев медленно прогрессирующим заболеванием, пятилетнего периода наблюдения могло не хватить для подтверждения различий в биологическом поведении отдельных опухолей. В ряде анализов, включавших большее число наблюдений, было обнаружено преимущество в выживаемости при гормонрецептор-положительных подтипах [25]. Как и другие исследователи [26, 27], мы также не смогли выявить преимущества в выживаемости LA подтипа РМЖ по сравнению с другими подтипами при IV стадии.

Важным результатом анализа является снижение и даже исчезновение различий в выживаемости между отдельными суррогатными подтипами РМЖ при оценке ОБ. Последняя включает также смерти от других причин. В 2020 г. таким дополнительным фактором была пандемия COVID-19, приведшая к снижению числа вновь выявленных случаев [28] и умеренному снижению показателей однолетней выживаемости [10].

Возможно и другое объяснение выявленному факту. Больные злокачественными новообразованиями (ЗНО), и больные РМЖ в частности, имеют более высокий риск смерти от других причин, в первую очередь, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по сравнению с популяцией без рака сравнимого возраста. По данным клинических исследований, при РМЖ высокий риск смерти от ССЗ был зарегистрирован среди получавших лучевую терапию на левую часть грудной стенки [29], и после применения антрациклинов и трастузумаба [30]. В эпидемиологических исследованиях К.М. Sturgeon и соавт. и А. Agha и соавт. [31, 32, 33] было показано, что риск смерти от ССЗ у больных РМЖ в 2-6 раз превышает таковой у женщин сравнимого возраста в общей популяции. Ранее в исследовании Л.Е. Вальковой и соавт. было показано, что

риск среди погибших больных РМЖ не менее 40 % умерли от причин, не связанных с РМЖ [34]. Предметом нашего последующего анализа будет детальное изучение причин неонкологической смертности российской популяции больных РМЖ и оценка стандартизованных по возрасту отношений смертности по классам заболеваний. Этот анализ позволит выявить наиболее уязвимые подгруппы больных РМЖ и предложить меры своевременной диагностики и лечения этих заболеваний, что, в свою очередь, может привести к повышению ОВ.

Достоинством нашего анализа мы считаем то, что мы впервые в России совместили базу данных канцер-регистра с данными ИГХ более 3000 больных РМЖ, что позволило провести анализ выживаемости при суррогатных подтипах РМЖ с высокой статистической мощностью, недоступной в клинических исследованиях.

Хотя панель экспертов в Санкт-Галлене признала превосходную точность и воспроизводимость молекулярных анализов мультигенной экспрессии [35], эти анализы и тогда и в настоящее время доступны не всем пациентам. Поэтому на протяжении долгих лет во многих центрах мира и России используются основанные на данных иммуногистохимического анализа суррогатные определения. Несмотря на значительные усилия по совершенствованию определения суррогатных подтипов, они по-прежнему остаются неоптимальными. В исследовании Prat и соавт. [21] при сопоставлении данных ИГХ с сигнатурой PAM-50 [36] уровень несоответствия был 37,8 %, 48,9 %, 53,8 %, 33,9 % и 13,9 % для иммуногистохимически определенных LA, LB, LB Her2neu+, HR-Her2neu+ и TN РМЖ соответственно. Эти результаты ясно указывают на то, что эти два метода определения внутренней биологии не следует считать одинаковыми. Использование данных ИГХ для определения подтипа РМЖ, таким образом, является ограничением нашего исследования.

Необходимо отметить, что наше исследование не включало важные сведения, такие как информация о деталях лечения, а также о сопутствующих важных заболеваниях и состояниях, которые могли повлиять на исход заболевания. В дальнейшем мы планируем углубленный эпидемиологический анализ выживаемости с учетом данных о конкретных видах лучевой, гормональной, химио- и иммунотерапии.

Заключение

В углубленном эпидемиологическом исследовании на российской популяции, включавшей 5 357 случаев РМЖ, оценено прогностическое значение суррогатных молекулярно-биологи-

ческих маркеров. Наиболее высокие показатели выживаемости зарегистрированы при LA и LBHer2neu+ подтипах, наиболее низкие — при HR-Her2neu+ и TN вариантах. Различия в прогнозе между суррогатными подтипами наиболее выражены при распространенных стадиях РМЖ. В дальнейшем требуется продолжение углубленного анализа с детальными сведениями о лечении, а также анализ смертности от причин, не связанных с раком.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этика

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

Финансирование

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

Участие авторов

Агаева А.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Громов Д.Д. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Чемакина О.В. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Светлакова А.В. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Валькова Л.Е. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Дяченко А.А. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Богданов Д.В. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Вальков М.Ю. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2.
2. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the consensus discussion. breast care (Basel). 2011;6(2):136-141. doi:10.1159/000328054.

3. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-1235. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.023.
4. Fisusi FA, Akala EO. Drug combinations in breast cancer therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(1):3-23. doi:10.2174/2211738507666190122111224.
5. Iwamoto T, Booser D, Valero V, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):729-34. doi:10.1200/JCO.2011.36.2574.
6. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3846-52. doi:10.1200/JCO.2007.11.9453.
7. McCarthy AM, Friebel-Klingner T, Ehsan S, et al. Relationship of established risk factors with breast cancer subtypes. *Cancer Med.* 2021;10(18):6456-6467. doi:10.1002/cam4.4158.
8. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. 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:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
9. Barchuk A, Tursun-Zade R, Belayev A, et al. Comparability and validity of cancer registry data in the northwest of Russia. *Acta Oncol.* 2021;60(10):1264-1271. doi:10.1080/0284186X.2021.1967443.
10. Агаева А.В., Светлакова А.В., Громов Д.Д. и др. Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):00–00 [Agaeva AV, Svetlakova AV, Gromov DD, et al. Population prognostic factors for breast cancer survival: Analysis based on the Arkhangelsk Regional Cancer Registry 2000-2020. Tumors of female reproductive system. 2023;19(1):00–00 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2023-18-1-00-00.
11. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Пожарисский К.М. Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. *Практическая медицина.* 2014;214 [Frank GA, Zavalishina LE, Pozharisky K.M. Breast cancer. Morphological diagnosis and genetics. *Practical Medicine.* 2014;214 (In Russ.)].
12. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А. и др. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ 2022. Москва: Издательский дом «АБВ-пресс». 2022:205 [Apanasevich VI, Artamonova EV, Ashrafyan LA, et al. Gold Standard of Prevention, Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Cancer Patients 2022. Moscow: ABV-press Publishing House. 2022:205 (In Russ.)].
13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc.* 1958;53(282):457–81. doi:10.1080/01621459.1958.1051452.
14. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B.* 1972;34(2):187–220. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2985181>.
15. Shah A, Haider G, Abro N, et al. Correlation between age and hormone receptor status in women with breast cancer. *Cureus.* 2022;14(1):e21652. doi:10.7759/cureus.21652.
16. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast.* 2016;29:181-5. doi:10.1016/j.breast.2016.07.016.
17. Ehinger A, Malmström P, Bendahl PO, et al. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. *Acta Oncol.* 2017;56(1):68-74. doi:10.1080/0284186X.2016.1237778.
18. Cejalvo JM, Pascual T, Fernández-Martínez A, et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;67:63-70. doi:10.1016/j.ctrv.2018.04.015.
19. Nelson DR, Brown J, Morikawa A, et al. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One.* 2022;17(2):e0264637. doi:10.1371/journal.pone.0264637.
20. van Uden DJP, van Maaren MC, Strobbe LJA, et al. Metastatic behavior and overall survival according to breast cancer subtypes in stage IV inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):113. doi:10.1186/s13058-019-1201-5.
21. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24(Suppl 2):S26-35. doi:10.1016/j.breast.2015.07.008.
22. Marczyk VR, Rosa DD, Maia AL, 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.
23. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: Improving patient selection for treatment. *Cancer Discov.* 2019;9(2):176-198. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1177.
24. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, 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.
25. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, et al. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer.* 2019;144(6):1251-1261. doi:10.1002/ijc.31950.
26. Kast K, Link T, Friedrich K, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(3):621-9. doi:10.1007/s10549-015-3341-3.
27. Gluz O, Graeser M. Molecular profiling in early ER+ breast cancer to aid systemic therapy decisions. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(5):491–500. doi:10.1007/s11912-023-01377-6.
28. Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Мерабишвили В.М. и др. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости злокачественными опухолями, подлежа-

- щимами скринингу в рамках диспансеризации (популяционное исследование) Сибирский онкологический журнал. 2022;21(6):7-16 [Valkova LE, Dyachenko AA, Merabishvili VM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence in patients undergoing cancer screening during annual health checkup (population-based study). Siberian journal of oncology [Internet]. 2022;21(6):7-16 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16.
29. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98. doi:10.1056/NEJMoa1209825.
30. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17):1293-305. doi:10.1093/jnci/djs317.
31. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. Long-term risk of death from heart disease among breast cancer patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:784409. doi:10.3389/fcvm.2022.784409.
32. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J.* 2019;40(48):3889-3897. doi:10.1093/eurheartj/ehz766.
33. Agha A, Wang X, Wang M, et al. Long-term risk of death from heart disease among breast cancer patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:784409. doi:10.3389/fcvm.2022.784409.
34. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., и др. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным архангельского областного канцер-регистра. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2020;7(4):175-182 [Valkova LE, Levit ML, Merabishvili VM, et al. Cancer mortality trends after implementation of the national programme for dispensarization of certain groups of the adult population: a population-based study from arkhangel'sk, north-western russia. *Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(4):175-82 (In Russ.)]. doi:10.17709/2409-2231-2020-7-4-14.
35. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23. doi:10.1093/annonc/mdt303.
36. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1160-7. doi:10.1200/JCO.2008.18.1370.

Поступила в редакцию 06.04.2023
 Прошла рецензирование 16.04.2023
 Принята в печать 20.04.2023

Сведения об авторах

*Агаева Анна Викторовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>. agaeva@onko29.ru
 Громов Дмитрий Дмитриевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>.
 Чемакина Ольга Вадимовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0227-4542>.
 Светлакова Анастасия Владимировна, ORCID ID: <https://orcid.org/0001-9524-4072>; РИНЦ: 1280-4967.
 Валькова Людмила Евгеньевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>; SPIN-код: 7044-1926.
 Дяченко Андрей Андреевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>.
 Богданов Дмитрий Васильевич
 Вальков Михаил Юрьевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>.

*Agaeva Anna Viktorovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>. agaeva@onko29.ru
 Gromov Dmitry Dmitrievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>.
 Chemakina Olga Vadimovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0003-0227-4542>.
 Svetlakova Anastasia Vladimirovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0001-9524-4072>.
 Valkova Lyudmila Evgenievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>.
 Dyachenko Andrey Andreevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>.
 Bogdanov Dmitry Vasilyevich.
 Valkov Mikhail Yurievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>.