

ОТВЕТ НА ХИМИОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МОЖЕТ ЗАВИСЕТЬ НЕ ТОЛЬКО ОТ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТИПА ОПУХОЛИ, НО И ОТ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТКИ

**Бандовкина В.А.¹, Франциянц Е.М.¹, Черярина Н.Д.¹, Саманева Н.Ю.¹,
Владимирова Л.Ю.¹, Сторожакова А.Э.¹, Салатова А.М.¹**

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее ярким примером опухоли, гормональный профиль которой в дополнение к распространенности и стадии заболевания предоставляет важную информацию о его агрессивности. Целью работы явилось изучение содержания стероидных гормонов и гормонов гипофиза в крови у больных с различными биологическими подтипами РМЖ в зависимости от эффективности неoadъювантной химиотерапии. В сыворотке крови у больных люминальными А и В РМЖ и трижды негативным (ТНР) РМЖ до и после неoadъювантной химиотерапии стандартными РИА наборами определяли содержание пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, ЛГ и ФСГ. Эффективность неoadъювантной химиотерапии при РМЖ зависит от гормонального статуса больных не только у пациентов с люминальными подтипами, но и при трижды негативных опухолях (ТНР). Ответ на химиотерапию у больных РМЖ может быть связан как со снижением противоопухолевой резистентности организма, так и со способностью реагировать на стимулирующее действие гипофизарных гормонов, в частности ЛГ, с синтезом прогестерона и тестостерона. Выявлен прогностический характер некоторых из исследованных гормонов, в частности кортизола, прогестерона и ЛГ, отражающих эффективность применяемой схемы противоопухолевого лечения. Необходимо исследование гормонального статуса больных РМЖ на каждом этапе лечения независимо от изначального биологического подтипа опухоли, с возможной коррекцией схем лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологические подтипы, неoadъювантная химиотерапия, стероидные гормоны, тропные гормоны гипофиза.

RESPONSE TO CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS MAY DEPEND NOT ONLY ON TUMOR BIOLOGICAL SUBTYPE, BUT ALSO ON PATIENT'S HORMONAL STATUS

**Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Cheryarina N.D., Samaneva N.Y.,
Vladimirova L.YU., Storazhakova A.E., Salatova A.M.**

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Breast cancer (BC) is the most striking example of a tumor whose hormonal profile, in addition to the extension and stage of the disease, provides important information about its aggressiveness. The purpose of the study was to measure blood levels of steroid hormones and pituitary hormones in patients with different biological subtypes of BC depending on their response to neoadjuvant chemotherapy. Levels of prolactin, estradiol, progesterone, testosterone, LH and FSH were measured by standard RIA in the blood serum of patients with luminal A and B subtypes and with triple-negative BC (TNBC) before and after neoadjuvant chemotherapy. The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for BC depended on the hormonal profile in patients with both luminal and triple-negative tumor subtypes. The response to chemotherapy in BC patients could be associated with both a decrease in the antitumor resistance of the body and the ability to respond to the stimulating effect of pituitary hormones, in particular LH, with the synthesis of progesterone and testosterone. The study revealed the prognostic nature of some of the studied hormones, in particular cortisol, progesterone and LH, reflecting the effectiveness of the antitumor treatment regimen. An examination of the hormonal status of BC patients is required at every stage of the treatment regardless of the initial biological subtype of the tumor, with possible correction of treatment regimens.

Keywords: breast cancer, biological subtypes, neoadjuvant chemotherapy, steroid hormones, tropic hormones of the pituitary.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее ярким примером опухоли, гормональный профиль которой в дополнение к распространенности и стадии заболевания

предоставляет важную информацию о его агрессивности [1]. Гормональный фон злокачественной опухоли имеет свои особенности в зависимости от биологического подтипа РМЖ [2]. Присутствие рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR – люминальные раки) или рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER2) влияет на прогноз и методы лечения, доступные для лечения этого состояния [3]. Опухоли ER + и ER– различаются по этиологии, причем эстрогеннегативная опухоль имеет худший краткосрочный прогноз [4].

Тройной негативный рак молочной железы (ТНР) определяется низкой экспрессией рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR) и отсутствием рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2) [5]. Среди всех различных профилей гормональных рецепторов при раке молочной железы TNBC дает худший прогноз и в онкологическом отношении [6].

Известно, что к числу важных регуляторов пролиферации и дифференцировки тканей как репродуктивных, так и нерепродуктивных органов относятся гормоны – эстрогены, прогестерон, тестостерон, пролактин [7]. Неотъемлемая связь между стероидными гормонами и их родственными рецепторами в онкогенезе и прогрессировании молочной железы была установлена в течение более чем столетней работы [8]. Если раньше экспрессия рецепторов андрогенов не учитывалась при подразделении РМЖ на биологические подтипы, то в настоящее время все чаще сталкиваемся с исследованиями, свидетельствующими о важной роли рецептора андрогенов в патогенезе РМЖ [2, 6]. Рецептор андрогена присутствует в 70–80% случаев рака молочной железы, при этом около 30% всех ТНР экспрессируют рецептор андрогена [5, 8, 9]. В ряде случаев андрогенный рецептор (AR) начал рассматриваться как прогностический маркер рака молочной железы [10].

Тропные гормоны гипофиза ЛГ и ФСГ осуществляют не только центральную регуляцию синтеза основных стероидных гормонов. Имеются данные, свидетельствующие об определении в клетках рака молочной железы экспрессии функциональных рецепторов ЛГ и ФСГ, а также о том, что эти гормоны способны регулировать подвижность и инвазию клеток рака молочной железы посредством контроля актинового цитоскелета и образования агрегатов коркового актина и комплексов фокальной адгезии [11, 12]. Однако в настоящее время имеется мало информации о связи гонадотропинов с развитием рака молочной железы различных подтипов.

Гормон гипофиза пролактин уже давно известен своей центральной ролью в регуляции развития молочной железы, а также в дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы [13]. Однако его роль в патогенезе РМЖ еще предстоит полностью

выяснить. Известно, что рецептор пролактина играет важную роль в канцерогенезе молочной железы, но имеющиеся данные часто противоречивы [10]. Основываясь на его нормальной физиологической функции дифференцировки, предполагают, что PRL может играть противоопухолевую роль при РМЖ в HER-2-позитивных клетках [14].

Кортизолу принадлежит важнейшая роль в регуляции обменных процессов, пролиферации, апоптозе, при этом нарушение глюкокортикоидного статуса сопряжено с развитием злокачественной опухоли молочной железы и имеет ряд особенностей в зависимости от стадии и разновидности процесса [15].

Несмотря на многочисленные исследования гормонального статуса при раке молочной железы, наше понимание его уникальной биологии остается до конца не ясным, а развивающаяся концепция, что фенотип клеток молочной железы является динамическим и может зависеть от клеточной сигнализации, и внешние сигналы подчеркивают, что стероидные гормоны могут быть решающими факторами в управлении количеством и функцией маммоцитов.

Целью работы явилось изучение содержания стероидных гормонов и гормонов гипофиза в крови у больных различными биологическими подтипами РМЖ в зависимости от ответа на неoadьювантную химиотерапию.

Материалы и методы исследования. В сыворотке крови у женщин, больных раком молочной железы различных подтипов (люминальный А, люминальный В, трижды негативный), до и после неoadьювантной химиотерапии стандартными РИА наборами определяли содержание пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), прогестерона (Р4), тестостерона (Т), кортизола, ЛГ и ФСГ (Immunotech, Чехия). Все женщины находились в менопаузе не менее 3 лет, средний возраст больных составил $51,3 \pm 2,8$ года. В качестве группы сравнения использовали показатели 20 практически здоровых женщин-доноров (норма) соответствующего возраста. У 104 пациенток (1-я группа) ремиссия после проведенного лечения сохранялась в течение не менее 3 лет (36 месяцев): люминальный А РМЖ – 42 пациентки; люминальный В, Her-2 негативный подтип диагностирован у 40 больных, у 22 пациенток – трижды негативный вариант опухоли. У 58 больных (2-я группа) наблюдалось прогрессирование заболевания (местный рецидив или отдаленное метастазирование) в сроки от 6 до 12 месяцев: у 34 пациенток – трижды негативный вариант опухоли, у 24 пациентки – люминальный В, Her-2 негативный подтип. Люминальный А подтип во 2-й группе не отмечен ни у одной больной. Все пациентки до начала обследования дали письменное добровольное информированное согласие на использование их биологического материала в научно-исследовательских целях. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0, в каждой группе определяли среднее значение \pm ошибку.

С помощью критерия Шапиро–Уилка оценивали соответствие распределения нормальному. Значимость различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты исследования и их обсуждение. Было установлено, что практически все гормональные показатели до неоадьювантной химиотерапии у больных люминальным А и В раком 1-й и 2-й группы отличались от нормы, за исключением кортизола в 1-й группе (табл. 1).

Таблица 1

Уровень гормонов в крови больных раком молочной железы до неоадьювантной химиотерапии

Показатели	Доноры (норма)	Люминальный А	Люминальный В		ТНР	
		До лечения, 1-я группа	До лечения, 1-я группа	До лечения, 2-я группа	До лечения, 1-я группа	До лечения, 2-я группа
Пролактин, мМЕ/мл	395,1±77,6	608,7±41,5 ¹ ¹ p=0,0203	905,5±67,5 ¹ ¹ p=0,0001	151,7±24,3 ^{1,2} ¹ p=0,002 ² p=0,0011	192,3±13,4 ¹ ¹ p=0,0034	129,7±12,3 ^{1,2} ¹ p=0,0304 ² p=0,0216
Прогестерон, нМ/мл	2,7±0,2	1,1±0,09 ¹ ¹ p=0,0085	1,4±0,3 ¹ ¹ p=0,0043	0,7±0,05 ^{1,2} ¹ p=0,0011 ² p=0,0052	1,5±0,06 ¹ ¹ p=0,0120	0,9±0,1 ^{1,2} ¹ p=0,0214 ² p=0,0251
Эстрадиол, пМ/мл	258,4±12,2	447,8±45,4 ¹ ¹ p=0,0104	566,8±50,9 ¹ ¹ p=0,0010	857,6±65,5 ^{1,2} ¹ p=0,001 ² p=0,005	395,1±19,6 ¹ ¹ p=0,004	695,6±38,8 ^{1,2} ¹ p=0,0021 ² p=0,0058
ЛГ, мМЕ/мл	40,5±15,4	14,9±1,2 ¹ ¹ p=0,0018	12,7±2,3 ¹ ¹ p=0,003	17,5±2,3 ¹ ¹ p=0,001 ² p=0,005	14,9±1,1 ¹ ¹ p=0,0031	22,4±2,1 ^{1,2} ¹ p=0,0045 ² p=0,0003
ФСГ, мМЕ/мл	72,9±14,6	40,3±9,9 ¹ ¹ p=0,0071	37,6±6,5 ¹ ¹ p=0,003	7,7±0,6 ^{1,2} ¹ p=0,0034 ² p=0,0011	78,8±3,1	35,7±7,1 ^{1,2} ¹ p=0,0154 ² p=0,0218
Тестостерон, нМ/мл	2,5±0,2	1,7±0,3 ¹ ¹ p=0,0063	1,6±0,2 ¹ ¹ p=0,0154	1,6±0,4 ¹ ¹ p=0,0241	1,6±0,09 ¹ ¹ p=0,0341	3,4±0,3 ^{1,2} ¹ p=0,0412 ² p=0,0127
Кортизол, нг/мл	480,3±34,6	455,9±11,7	551,9±24,6	251,0±12,9 ^{1,2} ¹ p=0,0141 ² p=0,0347	482,5±19,3	185,4±14,2 ^{1,2} ¹ p=0,0341 ² p=0,0425

Примечание: ¹ – достоверно по отношению к показателям доноров; ² – по сравнению с 1-й группой.

При люминальном А раке уровни пролактина и эстрадиола в крови превышали норму в 1,5 раза и в 1,7 раза соответственно, а Р4, Т, ЛГ и ФСГ были ниже в 2,5 раза, 1,5 раза, 2,7 раза и 1,8 раза соответственно. При люминальном В РМЖ направленность изменений в группах 1 и 2, заключающаяся в снижении уровня Р4 в 1,9 раза и в 3,9 раза, ЛГ в 3,2 раза и в 2,3 раза, ФСГ в 1,9 раза и в 9,5 раза соответственно, тестостерона в 1,6 раза, но повышении Е2 в 2,2 раза и в 3,3 раза соответственно по сравнению с нормой, была одна, отличаясь

только интенсивностью. Различия касались только пролактина, содержание которого в 1-й группе до лечения было повышено в 2,3 раза, а во 2-й группе, напротив, снижено в 2,6 раза по сравнению с нормой. Основным отличием между показателями у больных 1-й группы люминальным А и В РМЖ оказалось только более выраженное (в 1,5 раза) повышение в крови уровня пролактина при люминальном В раке.

До начала неоадьювантной химиотерапии у больных люминальным В РМЖ 1-й группы, у которых впоследствии наблюдали ремиссию, в крови оказался выше уровень прогестерона – в 2 раза, пролактина – в 6 раз, кортизола – в 2,2 раза, ФСГ – в 4,9 раза, но ниже эстрадиола – в 1,5 раза по сравнению с пациентками 2-й группы, у которых лечение не дало длительного эффекта. Уровень ЛГ и тестостерона значимых отличий не имел.

При ТНР РМЖ до лечения у больных обеих групп в крови также был выявлен гормональный дисбаланс, заключавшийся в снижении содержания: пролактина в 2,1 раза и в 3 раза; P4 в 1,8 раза и в 3 раза; ЛГ в 2,7 раза и в 1,8 раза, но повышении уровня E2 в 1,5 раза и в 2,7 раза (1-я и 2-я группы соответственно) по сравнению с нормой. Различия в направленности изменений гормонального статуса в группах были отмечены только в содержании тестостерона – снижении в 1-й группе в 1,6 раза и повышении во 2-й группе в 1,4 раза; и в содержании кортизола, концентрация которого в 1-й группе не отличалась от показателей нормы, а во 2-й была снижена в 2,6 раза.

При трижды негативном варианте РМЖ, аналогично люминальному В подтипу, в крови больных 1-й группы до лечения оказалось выше содержание пролактина – в 1,5 раза, P4 – в 1,7 раза, ФСГ – в 2,2 раза и кортизола – в 2,6 раза, но ниже уровень E2 – в 1,8 раза по сравнению с показателями во 2-й подгруппе. В подгруппах с люминальным В подтипом до лечения не установлено различий в содержании ЛГ и тестостерона, при трижды негативном РМЖ в 1-й группе ЛГ был ниже в 1,5 раза, а уровень тестостерона – в 2,1 раза по сравнению с показателями во 2-й группе.

Известно, что все женщины, больные РМЖ, независимо от биологического подтипа страдают от гормональной дисфункции, причиной которой является не только само заболевание, но и последующее лечение, в частности химиотерапия (ХТ) [16]. После неоадьювантной ХТ уровень в крови практически всех исследованных гормонов у больных РМЖ независимо от биологического подтипа также отличался от показателей нормы (табл. 2). Так, у пациенток с люминальным В РМЖ 1-й и 2-й группы после лечения уровень пролактина был ниже нормы в 1,3 раза и в 2,5 раза соответственно; P4 – в 1,7 раза и в 6,8 раза; ЛГ – в 1,9 раза и в 6,2 раза; ФСГ – в 1,7 раза и в 1,5 раза; Т – в 1,5 раза и в 5 раз; кортизола – в 1,5 раза и в 1,7 раза по сравнению с нормой. Только содержание E2 в крови превышало показатели доноров в обеих группах в среднем в 1,4 раза.

**Уровень гормонов в крови больных раком молочной железы после
неoadьювантной химиотерапии**

Показатели	Доноры (норма)	Люминальный А	Люминальный В		ТНР	
		После лечения, 1-я группа	После лечения, 1-я группа	После лечения, 2-я группа	После лечения, 1-я группа	После лечения, 2-я группа
Пролактин, мкМЕ/мл	395,1±77,6	200,2±10,3 ² ² p=0,0327	297,3±18,5 ¹ ¹ p=0,0374	155,7±11,5 ^{1,2} ¹ p=0,0210 ² p=0,0187	180,2±17,7 ¹ ¹ p=0,0366	148,9±11,9 ¹ ¹ p=0,0411
Прогестерон, нМ/мл	2,7±0,2	1,1±0,05 ¹ ¹ p=0,0106	1,6±0,4 ¹ ¹ p=0,0069	0,4±0,02 ^{1,2} ¹ p=0,0362 ² p=0,0284	1,4±0,04 ¹ ¹ p=0,0421	0,4±0,08 ^{1,2} ¹ p=0,0327 ² p=0,0214
Эстрадиол, пМ/мл	258,4±12,2	256,1±10,3	356,1±20,5 ¹ ¹ p=0,0127	341,9±23,5 ¹ ¹ p=0,0343	212,5±11,3	402,8±12,9 ^{1,2} ¹ p=0,0042 ² p=0,0275
ЛГ, мМЕ/мл	40,5±15,4	25,2±1,9 ¹ ¹ p=0,0151	20,8±1,6 ¹ ¹ p=0,0246	6,5±0,4 ^{1,2} ¹ p=0,0142 ² p=0,0353	18,3±3,3 ¹ ¹ p=0,0411	14,9±2,5 ¹ ¹ p=0,0157
ФСГ, мМЕ/мл	72,9±14,6	46,2±4,4 ¹ ¹ p=0,0428	43,1±2,7 ¹ ¹ p=0,0421	49,3±6,7 ¹ ¹ p=0,0421	64,9±9,2	46,6±12,3 ^{1,2} ¹ p=0,0252 ² p=0,0118
Тестостерон, нМ/мл	2,5±0,2	1,7±0,2 ¹ ¹ p=0,0325	1,7±0,07 ¹ ¹ p=0,0158	0,5±0,03 ^{1,2} ¹ p=0,0286 ² p=0,0224	1,7±0,05 ¹ ¹ p=0,0327	2,1±0,2
Кортизол, нг/мл	480,3±34,6	188,6±12,9 ¹ ¹ p=0,0187	322,3±23,5 ¹ ¹ p=0,0426	284,2±22,5 ¹ ¹ p=0,0421	245,5±19,2 ¹ ¹ p=0,0314	242,8±19,7 ¹ ¹ p=0,0324

Примечание: ¹ – достоверно по отношению к показателям доноров; ² – по сравнению с 1-й группой.

При ТНР РМЖ после лечения в 1-й и 2-й группах больных уровень в крови ПРЛ был ниже нормы в 2,2 раза и в 2,7 раза; P4 – в 1,9 раза и в 6,8 раза; ЛГ – в 2,2 раза и в 2,7 раза соответственно; кортизола в среднем в 2 раза. Только в 1-й группе в норме оказалось содержание E2 и ФСГ, тогда как во 2-й группе E2 превышал норму в 1,6 раза, а ФСГ был ниже в 1,6 раза, показатели у доноров.

В зависимости от эффекта лечения после ХТ у больных люминальным В раком 1-й группы в крови был выше уровень пролактина в 1,9 раза, прогестерона в 4 раза, ЛГ в 3,2 раза, тестостерона в 3,4 раза, но не имело значимых по сравнению со 2-й группой отличий содержание кортизола и эстрадиола. После ХТ у больных 1-й группы с ТНР РМЖ в крови оказался выше уровень прогестерона в 3,5 раза, ФСГ в 1,4 раза, но ниже эстрадиола в 1,9 раза по сравнению с показателями во 2-й группе. При этом не установлено статистически значимых отличий между группами в уровне пролактина, ЛГ и кортизола.

Сравнение показателей до и после лечения показало, что в 1-й группе больных с люминальным В РМЖ после эффективной химиотерапии в крови снизился уровень

пролактина в 3 раза ($p=0,0028$), E2 – в 1,6 раза ($p=0,0325$), кортизола – в 1,7 раза ($p=0,0416$) по сравнению с показателями до лечения, но при этом повысилось содержание ЛГ в 1,6 раза ($p=0,0421$). При ТНР РМЖ у пациенток 1-й группы после лечения установлено только снижение уровня эстрадиола в 1,9 раза и кортизола в 2 раза ($p=0,0255$) по сравнению с показателями до лечения. У пациенток из 2-й группы с люминальным В РМЖ после лечения установлены снижение уровня Р4 в 1,8 раза ($p=0,0375$), E2 в 2,5 раза ($p=0,0541$), ЛГ в 2,7 раза ($p=0,0157$), Т в 3,2 раза и повышение ФСГ в 6,4 раза ($p=0,0032$) по сравнению с показателями до лечения. У больных 2-й группы с ТНР РМЖ после лечения в крови снизился уровень Р4 в 2,3 раза ($p=0,0051$), E2 в 1,7 раза ($p=0,0422$), и Т в 1,6 раза ($p=0,0374$), ЛГ в 1,5 раза ($p=0,0495$) по сравнению с показателями до лечения.

Несмотря на тот факт, что у всех больных до лечения по исследованным показателям в крови и тканях РМЖ был выявлен гормональный дисбаланс, что подтверждается и данными литературы [2, 15, 16], в зависимости от биологического типа РМЖ и эффективности химиотерапии установлены как общие черты, так и особенности. У больных всех биологических подтипов РМЖ до лечения уровень E2 в крови был выше нормы и было выявлено снижение его концентрации в крови после проведенного лечения независимо от эффективности химиотерапии. Снижение содержания в крови прогестерона после лечения по сравнению с исходным уровнем выявлено только у больных с отсутствием эффекта от химиотерапии (2-я группа), тогда как у женщин 1-й группы независимо от биологического подтипа опухоли концентрация Р4 оставалась в пределах показателей до лечения. Данные о роли прогестерона в риске возникновения рака молочной железы, а также полезность блокирования передачи сигналов прогестерона к его рецепторам при лечении РМЖ достаточно противоречивы [17]. Учитывая тот факт, что у всех обследованных больных до лечения уровень прогестерона в крови был ниже нормы, а после лечения уровень Р4 в крови снижался именно в группе с ранним рецидивированием и прогрессированием заболевания, мы предполагаем, что сохранение показателей гормона на уровне до лечения у больных 1-й группы может свидетельствовать о защитной роли прогестерона при раке молочной железы как гормона, ответственного за клеточную дифференцировку. Кроме того, известно, что биосинтез прогестерона требует постоянной стимуляции лютеинизирующим гормоном (ЛГ) [17]. Наши исследования показали, что у больных РМЖ 1-й группы независимо от биологического подтипа уровень ЛГ после лечения повышался по сравнению с показателями до лечения, тогда как у женщин из 2-й группы он, напротив, снижался.

Статистически значимое повышенное содержание в крови тестостерона, выявленное у женщин 2-й группы с ТНР, и сниженные показатели кортизола у этих же больных и у женщин с люминальным В РМЖ 2-й группы далее сочетались с быстрым рецидивированием

или метастазированием. В то же время у пациенток 1-й группы с эффективной химиотерапией после лечения установлено снижение изначально высоких показателей кортизола в крови.

Интересным оказался тот факт, что уровень ФСГ в крови пациенток с ТНР был значимо выше, чем при люминальном В РМЖ (как в 1-й, так и во 2-й группе). Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что гормональный статус больных РМЖ разных биологических подтипов имеет значение для ответной реакции организма на противоопухолевое лечение, включая химиотерапию, даже в случае такого «гормоннезависимого» процесса, как ТНР РМЖ. И, если низкий уровень кортизола может быть связан с противоопухолевой резистентностью и способностью организма к восстановлению после тяжелого лечения, то высокие показатели тестостерона и ФСГ указывают все же на наличие гормональной зависимости даже ТНР РМЖ. Так, последние исследования определяют важную роль рецепторов андрогенов в патогенезе ТНР [5]. Кроме того, экспрессия рецепторов половых гормонов в опухоли молочной железы не является постоянной и изменяется. Как правило, количество клеток, экспрессирующих рецепторы эстрогенов и прогестина, уменьшается с прогрессированием заболевания [18].

Заключение. Полученные результаты указывают на прогностический характер изменения содержания некоторых из исследованных нами гормонов, в частности прогестерона и ЛГ, отражая эффективность применяемой схемы противоопухолевого лечения. Также показательным оказалось изменение содержания в крови кортизола и тестостерона в зависимости от эффективности лечения при ТНР РМЖ. Исходя из всего вышесказанного необходимо исследование гормонального статуса больных РМЖ на каждом этапе лечения независимо от исходного биологического подтипа опухоли с возможной коррекцией схем лечения.

Список литературы

1. Provenzano E., Ulaner G.A., Chin S.F. Molecular Classification of Breast Cancer. PET Clin. 2018. V. 13(3). P. 325-338. DOI: 10.1016/j.cpet.2018.02.004.
2. Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А., Ващенко Л.Н., Бандовкина В.А., Верескунова М.И., Хугаева А.Н., Токмаков В.В. Локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у больных раком молочной железы: данные и перспективы их применения // Опухоли женской репродуктивной системы Маммология. 2016. № 3, Т. 12. С. 30-35.
3. Harbeck N., Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017. № 389(10074). P. 1134-1150. DOI:

10.1016/S0140-6736(16)31891-8.

4. Feng H., Gusev A., Pasaniuc B., Wu L., Long J., Abu-Full Z., et al. Transcriptome-wide association study of breast cancer risk by estrogen-receptor status. *Genet Epidemiol.* 2020. DOI: 10.1002/gepi.22288.
5. Xu M., Yuan Y., Yan P., Jiang J., Ma P., Niu X., Ma S., Cai H., Yang K. Prognostic Significance of Androgen Receptor Expression in Triple Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *Clin. Breast Cancer.* 2020. S1526-8209(20)30018-5. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.01.002.
6. Balayla J., Tulandi T., Buckett W., Holzer H., Steiner N., Shrem G., Volodarsky-Perel A. Outcomes of ovarian stimulation and fertility preservation in breast cancer patients with different hormonal receptor profiles. *J. Assist Reprod Genet.* 2020. DOI: 10.1007/s10815-020-01730-9.
7. Maiti S., Nazmeen A. Impaired redox regulation of estrogen metabolizing proteins is important determinant of human breast cancers. *Cancer Cell Int.* 2019. V. 19. P. 111. DOI: 10.1186/s12935-019-0826-x.
8. Finlay-Schultz J., Sartorius C.A. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2015. V. 20 (1-2) P. 39-50. DOI: 10.1007/s10911-015-9340-5.
9. Grellety T. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy. *Bull Cancer.* 2020. pii: S0007-4551(20)30115-6. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.12.012.
10. Kalinina T.S., Kononchuk V.V., Sidorov S.V., Gulyaeva L.F. Analysis of prolactin receptor expression in breast cancer subtypes. *Biomed Khim.* 2020. V. 66(1). P. 89-94. DOI: 10.18097/PBMC20206601089.
11. Sanchez A.M., Flamini M.I., Zullino S., Russo E., Giannini A., Mannella P., Naccarato A.G., Genazzani A.R., Simoncini T. Regulatory Actions of LH and Follicle-Stimulating Hormone on Breast Cancer Cells and Mammary Tumors in Rats. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018. V. 16. 9. P. 239. DOI: 10.3389/fendo.2018.00239.
12. Ajayi O., Charles-Davies M., Anetor J., Ademola A. Pituitary, Gonadal, Thyroid Hormones and Endocrine Disruptors in Pre and Postmenopausal Nigerian Women with ER-, PR- and HER-2-Positive and Negative Breast Cancers. *Med. Sci (Basel).* 2018. . № 6 (2). pii: E37. DOI: 10.3390/medsci6020037.
13. Liu S., Cong Y., Wang D., Sun Y., Deng L., Liu Y., et al. Breast cancer stem cells transition between epithelial and mesenchymal states reflective of their normal counterparts. *Stem Cell Rep.* 2015. № 2 (1). P. 78-91.
14. Hachim IY, López-Ozuna VM, Hachim MY, Lebrun JJ, Ali S. Prolactin hormone exerts anti-tumorigenic effects in HER-2 overexpressing breast cancer cells through regulation of

stemness. Stem Cell Res. 2019. P. 101538. DOI: 10.1016/j.scr.2019.101538.

15. Козлова М.Б., Фрвнциянц Е.М., Владимирова Л.Ю., Анаполян В.Х., Бандовкина В.А., Светицкая Я.В., Кучкина Л.П., Босенко Е.С., Логвиненко А.А. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной патологией молочных желез // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4. 34. С. 52-56.

16. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста // Фундаментальные исследования. 2013. №7-3. С.560-564.

17. Trabert B., Sherman M.E., Kannan N., Stanczyk F.Z. Progesteron and breast cancer. Endocr. Rev 2020. V. 41(2). P. 320-344. DOI: 10.1210/endrev/bnz001.

18. Gambardella A., Esposito D., Accardo G., Taddeo M., Letizia A., Tagliafierro R., Esposito K., Pasquali D. Sexual function and sex hormones in breast cancer patients. Endocrine. 2018. V. 60. (3). P. 510-515. DOI: 10.1007/s12020-017-1470-7.