

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61>
УДК: 616-006.04



Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози

Тарасенко Т.Є., ORCID: 0000-0001-9952-7598, e-mail: tarasenko28te@gmail.com

Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

Clinical significance of estrogen receptor gene polymorphisms in patients with metastatic luminal (Her2-negative) breast cancer

Tarasenko T.Ye., ORCID: 0000-0001-9952-7598, e-mail: tarasenko28te@gmail.com

National Cancer Institute the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

метастатичний рак грудної залози, гормонотерапія, інгібітори ароматази, резистентність, поліморфізми гена ESR1.

Для кореспонденції:

Тарасенко Тетяна Євгенівна
Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, науково-дослідне відділення хіміотерапії солідних пухлин;
вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: tarasenko28te@gmail.com

© Тарасенко Т.Є., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Сигнальний естрогеновий шлях є складним біологічним процесом, що контролює проліферацію клітин, апоптоз, інвазію, ангиогенез тощо, у хворих на люмінальні підтипи раку грудної залози (РГЗ). У випадку селекції пухлинних клітин, що містять мутацію у гені рецептора естрогену 1 типу (ESR1), даний рецептор стає активним незалежно від зовнішніх сигналів. Для гена ESR1 відома низка однонуклеотидних поліморфізмів, зокрема ESR1 A-351G, ESR1 T-397C, що здатні підвищувати транскрипцію цих генів. Набуті мутації в лігандзв'язуючому домені гена ESR1 є частими драйверами стійкості до гормонотерапії (ГТ) інгібіторами ароматази (ІА). Аналіз мутацій генів естрогенових рецепторів (ER) у циркулюючій ДНК може виступати у ролі сурогатного тесту визначення гормонорезистентності та прогнозування перебігу метастатичного люмінального РГЗ.

Мета роботи. Підвищити ефективність ГТ ІА у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ на підставі вивчення поліморфних варіантів гена ESR1 (A-351G, T-397C).

Матеріали та методи. Проведено проспективне когортне дослідження з участю 82 пацієток з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ. Усі пацієнтки розпочинали прийом нестероїдних ІА – летрозол 2,5 мг чи анастрозол 1,0 мг щоденно. На фоні ГТ ІА пацієнтам у разі прогресування захворювання або через 12 місяців лікування було проведено аналіз поліморфізмів A-351G (rs9340799) та T-397C (rs2234693) в 1 інtronі гена ESR1 у периферичній крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), з наступним розподіленням на дві групи: I основна група (прогресування до 12 міс. ГТ) та II контрольна група (прогресування після 12 міс. ГТ). Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакета Medstatistica.

Результати та їх обговорення. Визначено статистично достовірну перевагу виявлення поліморфних варіантів 351 AG, 351 GG та 397 TC, 397 CC гена ESR1 в основній групі хворих, ніж у контрольній ($p < 0,001$). Не встановлено зв'язку між анамнестичними даними пацієнтів (менопаузальний статус, індекс маси тіла, репродуктивна функція, прийом оральних контрацептивів, сімейний анамнез), крім супутньої гінекологічної патології ($p < 0,05$) та розвитком раннього прогресування захворювання на фоні ГТ ІА.

Висновки. Визначення мутацій гена ESR1 є доцільним додатковим фактором прогнозування ефективності ГТ ІА. Наявність поліморфних варіантів A-351G та T-397C за геном ESR1 статистично значуще збільшує ймовірність розвитку раннього прогресування на фоні гормонотерапії ІА, в середньому – у третини хворих з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ. Імуногістохімічних та клініко-анамнестичних даних недостатньо для визначення групи пацієнтів високого ризику резистентності до ГТ ІА.

Для цитування:

Тарасенко Т.Є. Клінічне значення поліморфізмів гена рецептора естрогену у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 2. С. 50–61. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61>

Key words:

metastatic breast cancer, hormone therapy, aromatase inhibitors, resistance, ESR1 gene polymorphisms.

For correspondence:

Tarasenko Tetiana Yevhenivna
National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Research Department of Chemotherapy of Solid Tumors;
33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: tarasenko28te@gmail.com

© Tarasenko T.Ye., 2022

ABSTRACT

Background. Estrogen signaling pathway is a complicated biological process which controls cell proliferation, apoptosis, invasion, angiogenesis, etc. in patients with luminal subtypes of breast cancer. In the case of selection of tumor cells which contain mutation in estrogen receptor gene 1 (ESR1), this receptor becomes active independently of external signals. There is a range of single nucleotide polymorphisms of ESR1 gene, including ESR1 A-351G, ESR1 T-397C, which are capable of increasing transcription of these genes. Gained mutations in the ligand binding domain of ESR1 gene are frequent drivers of immunity to hormone therapy with aromatase inhibitors (AIs). The analysis of estrogen receptors (ER) genes in circulating DNA may act as a surrogate test of determining hormone resistance and prognosing the course of metastatic luminal breast cancer.

Purpose – to increase the effectiveness of hormone therapy with AIs in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer based on the study of polymorphic variants of ESR1 gene (A-351G, T-397C).

Materials and methods. Prospective cohort study with involvement of 82 female patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer. All patients started taking non-steroidal AIs – letrozole 2,5 mg or anastrozole 1,0 mg every day. During hormone therapy with AIs, the patients underwent A-351G (rs9340799) and T-397C (rs2234693) polymorphisms testing in one intron of ESR1 gene in peripheral blood by the method of polymerase chain reaction (PCR) in the case of progression of the disease or 12 months after treatment. The patients were then distributed into two groups: I treatment group (progression before 12 months of hormone therapy) and II control group (progression after 12 months of hormone therapy). The material was statistically processed using Medstatistica software.

Results and discussion. Statistically significant advantage of detecting polymorphic variants 351 AG, 351 GG, and 397 TC, 397 CC of ESR1 gene was determined more in the treatment group than in the control one ($p < 0,001$). No connection between anamnestic data of the patients (menopausal status, body mass index, reproductive function, intake of oral contraceptives, family medical history) apart from concomitant gynecologic pathology ($p < 0,05$) and development of early progression of the disease in the setting of hormone therapy with AIs was established.

Conclusions. Determination of mutations of ESR1 gene is a relevant additional factor of prognosis of effectiveness of hormone therapy with AIs. The presence of polymorphic variants A-351G and T-397C of ESR1 gene statistically significantly increases the possibility of development of early progression during hormone therapy with AIs, on average – in one third of the patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer. Immunohistochemical and clinical-anamnestic data are insufficient for determining the patients' group of high risk of resistance to hormone therapy with AIs.

For citation:

Tarasenko TYe. Clinical significance of estrogen receptor gene polymorphisms in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(2):50–61. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2022.50-61>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія» молодшого наукового співробітника науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України Тарасенко Т.Є. «Оптимізація гормонотерапії інгібіторами ароматази у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) рак грудної залози з урахуванням поліморфізмів гена рецептора естрогену», прикладна, термін виконання: 2019–2022 рр., керівник – завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Л.А. Сивак.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 14.01.07 «Oncology» of junior research fellow of Research Department of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine Tarasenko T.Ye. «Optimization of hormone therapy with aromatase inhibitors in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer with consideration of estrogen receptor gene polymorphisms», applied, period for performance: 2019–2022, led by Head of Research Department of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor L.A. Syvak.

ВСТУП

Незважаючи на суттєвий прогрес у збільшенні показників виживаності метастатичного РГЗ, дана пато-

INTRODUCTION

In spite of significant progress in increasing survival rates of metastatic breast cancer, this pathology still

логія дотепер залишається невиліковною. Медіана загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ становить 18–24 місяці [1, 2]. Враховуючи генетичну гетерогенність РГЗ, актуальним є вивчення маркерів резистентності. Це дозволить вчасно діагностувати прогресування захворювання та персоналізувати лікування пацієнтів.

Молекулярні відмінності між імуногістохімічно (ІГХ) визначеною експресією ER, прогестеронових рецепторів (PR) на первинній біопсії пухлини та циркулюючої ДНК метастатичного процесу демонструють дискордантність у 13–28% усіх випадків [3]. Пріоритетним для люмінального (Her2-негативного) РГЗ лікуванням є гормонотерапія (ГТ), за рахунок її високої ефективності у порівнянні з хіміотерапією та мінімального профілю токсичних явищ. У більшості випадків перевага віддається призначенню ГТ групи інгібіторів ароматази (ІА). Проте, у третини пацієнтів спостерігається нечутливість до ІА через активацію факторів резистентності. Припускають, що під час метастатичного прогресування, особливо на фоні терапії ІА, відбуваються такі важливі молекулярні зміни, як поліморфізми гена ESR1 (A-351G, T-397C) [4].

Мета роботи. Підвищити ефективність ГТ ІА у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ на підставі вивчення поліморфних варіантів гена ESR1 (A-351G, T-397C).

remains incurable. The median of overall survival (OS) in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer is 18–24 months [1, 2]. Taking into account genetic heterogeneity of breast cancer, it is currently important to study resistance markers. It will allow progression of the disease to be timely diagnosed and treatment of patients to be personalized.

Molecular differences between immunohistochemically determined ER expression, progesterone receptors (PR) on the primary tumor biopsy and circulating DNA of metastatic process demonstrate discordance in 13–28% of all cases [3]. High-priority treatment for luminal (HER2-negative) breast cancer is hormone therapy due to its high effectiveness compared to chemotherapy and minimal profile of toxic events. In most cases, hormone therapy is preferably prescribed with the group of aromatase inhibitors (AIs). However, insensitivity to AIs because of activation of resistance factors is observed in one third of patients. It is assumed that during metastatic progression, especially when therapy with AIs is performed, such important molecular changes occur as ESR1 gene polymorphisms (A-351G, T-397C) [4].

The objective of the study was to increase the effectiveness of hormone therapy with AIs in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer based on the study of polymorphic variants of ESR1 gene (A-351G, T-397C).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Проведено обсерваційне аналітичне когортне проспективне відкрите нерандомізоване дослідження за участю 82 пацієток з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ, які лікувались на базі Національного інституту раку з 2016 по 2022 рр. У дослідженні брали участь лише хворі з наявністю на пухлині експресії ER \geq 1%, що є ключовим фактором визначення люмінального типу РГЗ [5]. Усім пацієнткам було виконано стандартний обсяг обстеження, який включав збір анамнезу (вік на момент постановки діагнозу, менопаузальний статус, оцінка індексу маси тіла, досвіду паління, супутньої гінекологічної патології, кількості пологів, абортів, прийому оральних контрацептивів, випадків онкологічних захворювань у родині, клінічні методи (фізикальний огляд та пальпація), променеві методи (комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, черевної порожнини та малого таза з контрастним підсиленням, МРТ головного мозку у разі наявних неврологічних симптомів, остеосцинтиграфія для оцінки наявності метастазів у кістки), гістологічне та імуногістохімічне дослідження первинного трепан-біопсійного матеріалу пухлини (ступінь диференціювання G, індекс проліферативної активності Ki-67, експресія ER, прогестеронових рецепторів (PR), рецепторів епідермального фактора росту, тип 2 (Her2)).

Хворі в якості першої лінії паліативної ГТ отримували перорально нестероїдні ІА (анастрозол 1 мг або летрозол 2,5 мг). Після 12 місяців лікування або у випадку прогресування захворювання раніше 1 року прийому ГТ, пацієнткам виконувалось молекулярно-генетичне дослідження поліморфізмів A-351G (rs9340799) та T-397C (rs2234693) в 1 інtronі гена ESR1 у периферичній крові методом ПЛР. До групи 1 (основна група) увійшли 34 пацієнтки, хворі на метастатичний

Observational analytical cohort prospective open non-randomized study with involvement of 82 female patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer, who were undergoing treatment at National Cancer Institute from 2016 to 2022. According to the conditions of the study, only patients with the presence of ER expression \geq 1% in the tumor, which is the key factor of determining luminal type of breast cancer, were included [5]. All patients underwent standard volume of examination, which included history taking (age at the time of establishment of diagnosis, menopausal status, measurement of body mass index, experience of smoking, concomitant gynecologic pathology, parity count, abortion count, intake of oral contraceptives, cases of oncological diseases in family medical history), clinical methods (physical examination and palpation), radiological methods (contrast-enhanced computed tomography of thoracic organs, abdominal organs, and pelvic organs, brain MRI in cases of present neurological symptoms, osteoscintigraphy for assessing the presence of metastases in the bones), histological and immunohistochemical test of primary trephine biopsy tumor material (G-degree of differentiation, index of proliferative activity of Ki-67, expression of ER, progesterone receptors (PR), epidermal growth factor receptors, type 2 (HER2)).

The patients were orally taking non-steroidal AIs (anastrozole 1 mg or letrozole 2,5 mg) in the first line of therapy. After 12 months of treatment, or in case of progression of the disease earlier than 1 year of hormone therapy intake, the patients underwent molecular-genetic testing of A-351G (rs9340799) and T-397C (rs2234693) polymorphisms in one intron of ESR1 gene in peripheral blood by the method of PCR. Group 1 (treatment group) consisted of 34 patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer – these patients were receiving

люмінальний (Her2-негативний) РГЗ – це пацієнтки, які отримували ГТ нестероїдними ІА та мали прогресування захворювання до 12 місяців за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors); До групи 2 (контрольна група) увійшло 48 хворих на метастатичний люмінальний (Her2/неу-негативний) РГЗ – це пацієнтки, які отримували ГТ нестероїдними ІА та мали прогресування захворювання після 12 місяців за даними КТ та оцінкою RECIST 1.1.

Математична (статистична) обробка даних виконана із застосуванням стандартних статистичних пакетів STATISTICA 10.0. Для первинної обробки таблиць та попередніх розрахунків використовували пакет програм Excel. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Для кількісних даних первинна статистична обробка включала в себе обчислення середнього арифметичного, похибки середньо арифметичного значення, середньоквадратичного відхилення.

Відповідність емпіричних розподілів аналізувалась згідно з нормальним законом розподілення Гауса за критерієм χ^2 Пірсона.

Відмінності між вибірками, що розподілені за нормальним законом, оцінювали за параметричним критерієм Стюдента.

Для характеристики існування залежності (взаємозв'язку) між величинами застосовувалися парний коефіцієнт кореляції χ^2 Пірсона, точний критерій Фішера, χ^2 з поправкою Йетса.

Відносний ризик RR (relative risk) розраховувався з 95% довірчим інтервалом CI (confidence interval).

Оцінка загальної виживаності хворих проводилась за методом Каплана–Майєра.

hormone therapy with non-steroidal AIs and had progression of the disease up to 12 months according to CT data and RECIST assessment 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Group 2 (control group) consisted of 48 patients with metastatic luminal (HER2/neu-negative) breast cancer – these patients were receiving hormone therapy with non-steroidal AIs and had progression of the disease after 12 months according to CT data and RECIST assessment 1.1.

Mathematical (statistical) data processing was performed using standard statistical software STATISTICA 10.0. For the primary processing of tables and preliminary calculations Excel software package was used. Differences were considered statistically significant when $p < 0,05$.

For quantitative data the primary statistical processing included calculations of arithmetic mean, arithmetic mean error, standard error.

Correspondence of empirical distributions was analyzed according to Gaussian law of normal distribution by χ^2 Pearson's criterion.

Differences between samples, which were distributed according to normal law, were estimated by Student's t-test.

Pearson's paired correlation coefficient χ^2 , Fisher's exact test, and χ^2 with Yate's correction were used for characterizing the presence of interconnection between values. Relative risk was calculated with 95% confidence interval.

The estimation of OS of the patients was performed by Kaplan–Meier method.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Клінічний профіль залучених у дослідження

Вік хворих на момент залучення до дослідження становив 24–82 роки, середній вік склав $(52,9 \pm 12,6)$ роки. Переважна кількість хворих була віком понад 50 років як в основній (18 пацієток – 52,94%), так і в контрольній групі (32 пацієнтки – 66,67%). Групи розподілені за віком без статистично значущих розбіжностей ($\chi^2 = 3,153$; $p > 0,05$).

55 пацієток (67,07%) до початку лікування ГТ ІА перебували в природній постменопаузі (рис. 1). Пацієнтки як основної, так і контрольної груп, не мали статистично значущих розбіжностей щодо менструального статусу ($\chi^2 = 1,790$; $p = 0,181$). Усім пацієткам, які знаходились у пре- або перименопаузі було призначено оваріальну супресію до початку прийому нестероїдних ІА, а після досягнення постменопаузальних рівнів естрадіолу та фолікулостимулюючого гормону, продовжено введення аналогів гонадотропін-релізінг гормонів кожні 28 днів протягом усього періоду лікування ІА.

Було проаналізовано розподіл пацієток за індексом маси тіла (ІМТ), згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я. У дослідженні не виявилось пацієток зі значним дефіцитом маси, ожиріннями другого та третього ступенів. Згідно з отриманими даними, переважна більшість хворих в обох групах (загалом 43 пацієнтки, 52,44%) мала нормальний ІМТ. За показниками ІМТ (рис. 2) групи дослідження статистично значуще не відрізнялися ($p > 0,05$).

Clinical profile of the patients

The age of the patients at the time of involvement in the study was 24–82 years, average age was $(52,9 \pm 12,6)$ years. The overwhelming majority of the patients were 50 years or older both in the treatment (18 patients – 52,94%) and in the control group (32 patients – 66,67%). The groups were uniformly distributed by age without statistically significant differences ($\chi^2 = 3,153$; $p > 0,05$).

55 patients (67,07%) before the beginning of treatment with hormone therapy with AIs were in natural postmenopause (Fig. 1). The patients from the treatment group, as well as from the control group, didn't have statistically significant differences in menstrual status ($\chi^2 = 1,790$; $p = 0,181$). All patients who were in pre- or perimenopause were prescribed ovarian suppression before the start of intake of non-steroidal AIs, and after reaching postmenopausal levels of estradiol and follicle-stimulating hormone, the administration of analogues of gonadotropin-releasing hormones every 28 days during the whole period of treatment with AIs was continued.

Distribution of patients by body mass index (BMI) was analyzed according to the recommendations of World Health Organization. There were no patients with significant weight deficit, second-degree and third-degree obesity in the study. According to the obtained data, the vast majority of the patients in both groups (43 patients in total, 52,44%) had a normal BMI. According to the BMI measurements (Fig. 2) the groups of the study didn't have a statistically significant difference ($p > 0,05$).

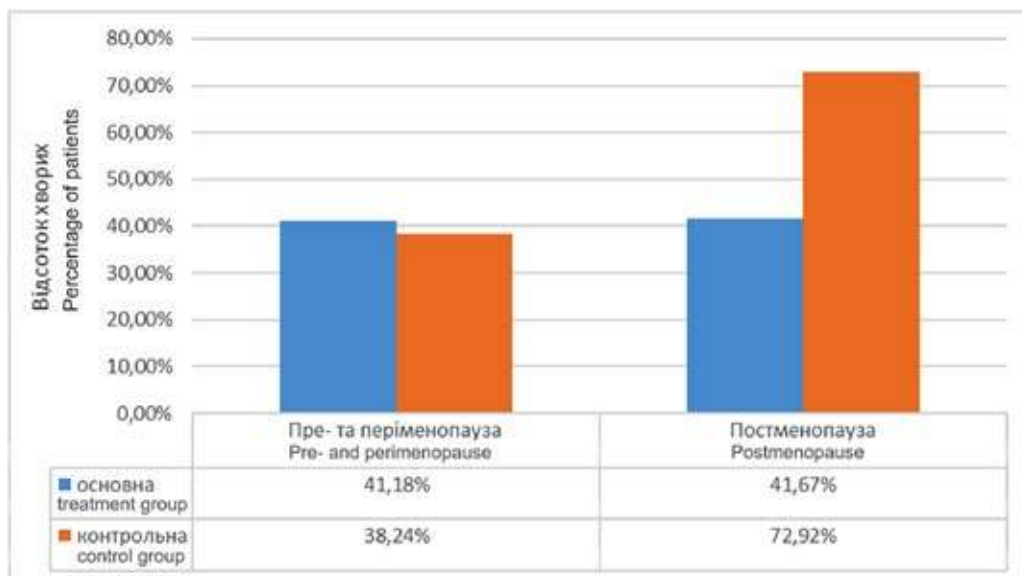


Рис. 1. Розподіл хворих за менопаузальним станом
Fig. 1. Distribution of patients by menopausal status

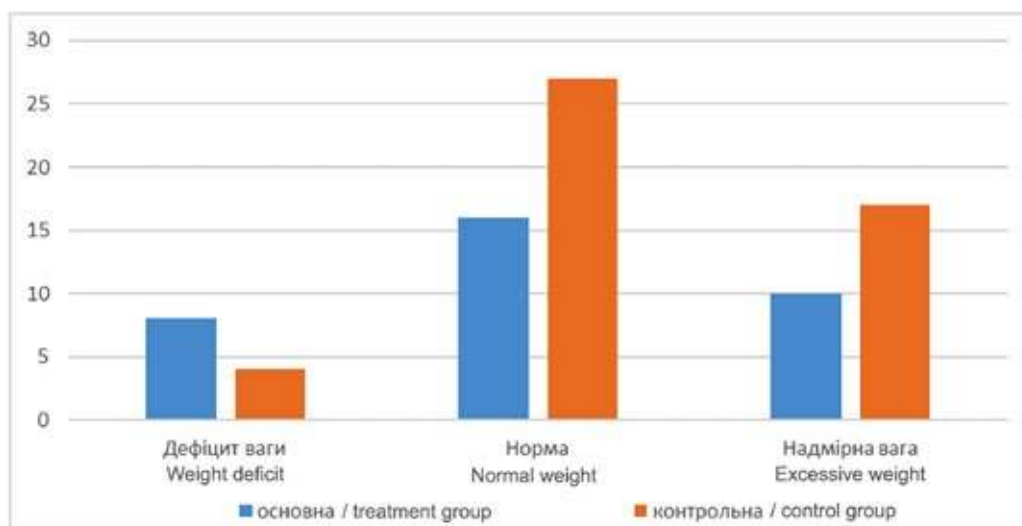


Рис. 2. Розподіл хворих за індексом маси тіла
Fig. 2. Distribution of patients by body mass index

Відомо, що тривале паління цигарок може асоціюватися з поганим прогнозом перебігу РГЗ. Так, за даними Pierce J. та ін. (2014 р.), серед колишніх курців ризик рецидивування РГЗ збільшується на 22%, тоді як серед активних курців, зазначають автори, вірогідність збільшення рецидиву РГЗ зростає до 41%, а смертності до 60% [6].

Загалом більшість хворих у даному дослідженні не були курцями – 64 (78,05%). В основній групі тих, хто палить чи палив, не виявилось достовірно більше (11 (32,35%)), ніж у контрольній групі (7 (14,58%)) ($\chi^2 = 2,704$; $p = 0,101$).

За даними літератури наявність гінекологічних захворювань є одним із факторів ризику розвитку РГЗ [7, 8]. Було проаналізовано чи впливав цей фактор на ефективність ГТ у пацієнтів даного дослідження.

Розподіл хворих залежно від супутньої гінекологічної патології в анамнезі наведено в табл. 1.

Отже, супутня гінекологічна патологія (гіперплазія ендометрія, міома матки, генітальний ендометріоз, кісти

It is known that long-term smoking may associate with bad prognosis of breast cancer course. Indeed, according to the data of Pierce J. et al. (2014), the risk of breast cancer recurrence among ex-smokers increases by 22%, whereas among active smokers, according to authors, probability of breast cancer recurrence increases up to 41%, and probability of death – up to 60% [6].

Generally, the majority of patients in this study were non-smokers – 64 (78,05%). In the treatment group the number of smokers or ex-smokers didn't turn out to be significantly higher (11 (32,35%)) than in the control group (7 (14,58%)) ($\chi^2 = 2,704$; $p = 0,101$).

According to the literature data the presence of gynecologic disorders is one of the factors of breast cancer risk development [7, 8]. It was analyzed whether that factor had an impact on the effectiveness of hormone therapy in the patients of that study.

Distribution of patients depending on the concomitant gynecologic pathology in past medical history is given in Table 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ в залежності від наявності супутньої гінекологічної патології, n = 82
Table 1. Distribution of patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer depending on the presence of concomitant gynecologic pathology, n = 82

Гінекологічний анамнез Gynecologic history	Група хворих / Group of patients, n (%)		χ^2	p
	основна / treatment, n = 34	контрольна / control, n = 48		
Гіперплазія ендометрія, міома матки Endometrial hyperplasia, hysteromyoma	7 (20,59)	5 (10,42)	0,935	0,334
Генітальний ендометріоз Genital endometriosis	2 (5,88)	0 (0,00)	0,169	>0,05
Кісти яєчників / Ovarian cysts	9 (26,47)	7 (14,58)	1,114	0,292
Викидні / Miscarriages	2 (5,88)	1 (2,08)	0,567	>0,05
Обтяжений анамнез Aggravated medical history	20 (58,82)	13 (27,08)	8,338	0,004
Не обтяжений анамнез Non-aggravated medical history	14 (41,18)	35 (72,92)		
Всього / Total	34 (100,0)	48 (100,0)		

яєчників, викидні) була виявлена у 33 (40,24%) пацієнток (табл. 1). В основній групі кількість пацієнток – 20 (58,82%), які мали обтяжений гінекологічний анамнез, виявилася значуще більшою ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі – 13 (27,08%), що може свідчити про опосередкований зв'язок між гінекологічними захворюваннями в анамнезі та розвитком нечутливості до ГТ.

Крім того, було проаналізовано анамнез пацієнток щодо фізіологічної та штучно перерваної вагітностей. Припускають, що перші (до 30 років) та доношені (з 34 тижня) вагітності впливають на довгострокове зниження ризику розвитку РГЗ. З іншого боку, відсутність пологів, особливо у поєднанні зі штучними чи самовільними абортми, викликають розлади у гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальній системі та дисбаланс у проліферативних процесах тканини грудної залози [9, 10].

Загалом 69 (84,15%) пацієнток мали пологи без значущих відмінностей між основною (26 (76,47%) та контрольною (43 (89,58%) групами. ($\chi^2 = 1,676$; $p = 0,196$). Штучне переривання вагітності (аборти) загалом мали 40 (48,78%) пацієнток.

Існують суперечливі дані щодо впливу гормональних контрацептивів на ризик виникнення РГЗ. Nurses' Health Study надало оцінку 3383 випадкам РГЗ серед 1,6 млн жінок. 54% пацієнток ніколи не приймали оральні гормональні контрацептиви, 40% приймали їх у минулому, 6% приймали протизаплідні препарати на момент включення в дослідження. Результатом даного аналізу став висновок про відсутність підвищених ризиків РГЗ серед усієї когорти, зокрема серед жінок, які приймали оральні контрацептиви більше 10 років та серед жінок молодше 45 років [11].

В одному з найбільших досліджень, що було опубліковано у 2017 р. у New England Journal of Medicine, було проаналізовано 1,8 млн жінок, які застосовували сучасні гормональні протизаплідні препарати, що містять більш низькі дози естрогену та нові синтетичні прогестинові компоненти. Дослідження показало, що порівняно з жінками, які ніколи не використовували гормональні контрацептиви, відносний ризик РГЗ у жінок, що продовжують чи приймали їх у минулому,

Thus, concomitant gynecologic pathology (endometrial hyperplasia, hysteromyoma, genital endometriosis, ovarian cysts, miscarriages) was detected in 33 (40,24%) patients (Table 1). In the treatment group the number of patients – 20 (58,82%), who had an aggravated gynecologic history, turned out to be significantly higher ($p < 0,05$) than in the control group – 13 (27,08%). This fact may indicate about mediated connection between gynecologic disorders in medical history and development of insensibility to hormone therapy.

Besides, the medical history was analyzed for physiologically and artificially interrupted pregnancies. It is assumed that the first (before 30 years) and full-term (from 34th week) pregnancies affect on the long-term breast cancer risk decrease. On the other hand, the absence of childbirth, especially combined with artificial or arbitrary abortions, causes disorders in hypothalamic-pituitary-ovarian system and disbalance in proliferative processes of breast tissue [9, 10].

In total, 69 (84,15%) patients had childbirths without significant differences between the treatment (26 (76,47%) and the control (43 (89,58%) groups ($\chi^2 = 1,676$; $p = 0,196$). 40 (48,78%) patients had their pregnancies artificially interrupted (abortions).

There are controversial data on impact of hormonal contraceptives on the risk of breast cancer formation. Nurses' Health Study analyzed 3383 cases of breast cancer among 1,6 million women. 54% of the patients have never taken oral hormonal contraceptives. 40% used to take them, 6% were taking contraceptives at the time of involvement in the study. As a result of this analysis, it was concluded that there was no increased risk of breast cancer among the entire cohort, in particular among the women who had been taking oral contraceptives for more than 10 years, and among the women younger than 45 years old [11].

In one of the biggest studies, which was published in 2017 in New England Journal of Medicine, 1,8 million women, who were using modern hormonal contraceptive preparations, which contained much lower doses of estrogen and new synthetic progestin components, were examined. The study showed that in comparison with women, who had never used hormonal contraceptives, the relative risk of breast cancer in women, who continued

був підвищений (RR = 1,20; 95% CI = 1,14–1,26). Автори також зазначили, що ризик РГЗ зростає з тривалістю прийому гормональних контрацептивів, так при прийомі понад 5 років, ще як мінімум 5 років після припинення застосування даних препаратів, ризик зберігається. Підгруповий аналіз показав відсутність різниці впливу на ризик РГЗ в залежності від форми та шляхів введення контрацептивів. Так, препарати для перорального прийому та внутрішньоматковій спіралі, що містять лише левоноргестрел, обопільно підвищують ризик РГЗ – RR = 1,93, 95% CI = 1,18–3,16, та RR = 1,21, 95% CI = 1,11–1,33, відповідно [12].

Щодо прийому протизаплідних гормональних препаратів надали інформацію тільки 10 хворих (12,2%), з них 7 осіб (20,59%) основної групи та 3 (6,25%) контрольної групи. Різниця між групами не є статистично значущою ($\chi^2 = 0,084$; $p > 0,05$), можливо через низьку кількість спостережень.

Було оцінено сімейний онкологічний анамнез усіх пацієнток. Обтяженим вважали випадки онкологічних захворювань серед родичів, особливо РГЗ та рак яєчників.

За даними літератури спадкові фактори обумовлюють до 10% усіх випадків РГЗ. До критеріїв генетичного діагнозу спадкового РГЗ відносять наявність у родині двох та більше родичів I–II ступенів спорідненості, які хворіли на РГЗ; діагностування пухлин у жінок раннього віку; двобічне ураження грудних залоз; первинна множинність новоутворень у хворого та його родичів; специфічні пухлинні асоціації (синдром сімейного РГЗ / яєчників, синдром сімейного РГЗ / яєчників / ендометрія / товстої кишки (синдром Ліпча) тощо), діагностування РГЗ у чоловіків [13].

Загалом 27 (32,93%) пацієнток вказали на діагностування раку у родині (табл. 2). В обох групах не виявлено статистично значущих розбіжностей щодо обтяженості онкологічного анамнезу ($\chi^2 = 0,459$; $p > 0,05$).

taking them or used to take them, was increased (RR = 1,20; 95% CI = 1,14–1,26). The authors also stated that the risk of breast cancer increased with time of intake of hormonal contraceptives: if one was taking them for 5 years, the risk would still remain for no fewer than 5 years after ceasing to take these preparations. The subgroup analysis showed the absence of difference of impact on risk of breast cancer depending on the form and ways of administering contraceptives. Indeed, the preparations for oral administration and intrauterine devices, which contain only levonorgestrel, mutually increase risk of breast cancer – RR = 1,93, 95% CI = 1,18–3,16, and RR = 1,21, 95% CI = 1,11–1,33, respectively [12].

Only 10 patients (12,2%), 7 (20,59%) out of the treatment group, and 3 (6,25%) out of the control group, gave information on the intake of hormonal contraceptives. The difference between the groups is not statistically significant ($\chi^2 = 0,084$; $p > 0,05$), probably due to a small number of observations.

Family oncological history of all patients was assessed. The cases of oncological diseases among relatives, especially breast cancer and ovarian cancer, were considered to be aggravated.

According to literature data, hereditary factors cause up to 10% of all cases of breast cancer. The criteria of genetic diagnosis of hereditary breast cancer include presence of 2 and more I–II-degree relatives, who had breast cancer, in the family; diagnosis of tumors in women of young age; bilateral breast lesion; primary multiplicity of tumors in the patient and their relatives; specific tumor associations (syndrome of family breast cancer / ovarian cancer, syndrome of family breast cancer / ovarian cancer / endometrial cancer / colon cancer (Lynch syndrome) etc.), diagnosis of breast cancer in men [13].

In total, 27 (32,93%) patients informed about the diagnosis of cancer in the family (Table 2). No statistically significant differences in the aggravation of oncological history was determined in both groups ($\chi^2 = 0,459$; $p > 0,05$).

Таблиця 2. Розподіл хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ в залежності від сімейного онкологічного анамнезу, n = 82
Table 2. Distribution of patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer depending on family oncological history, n = 82

Випадки онкологічних захворювань у родичів Cases of oncological diseases in relatives	Група хворих / Group of patients, n (%)		χ^2	p
	основна / treatment, n = 34	контрольна / control, n = 48		
РГЗ, рак яєчників, рак простати Breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer	4 (11,76)	5 (10,42)	0,028	0,869
Рак легенів / Lung cancer	1 (2,94)	2 (4,17)		> 0,05
Рак шлунково-кишкового тракту Gastrointestinal cancer	4 (11,76)	3 (6,25)	0,441	>0,05
Інші види раку / Other types of cancer	2 (5,88)	6 (12,5)	0,459	>0,05
Всього / Total	11(32,35)	16 (33,33)	0,009	0,926
Hi / No	23(67,65)	32 (66,67)		
Всього / Total	34(100,0)	48 (100,0)		

У хворих на люмінальний (Her2-негативний) РГЗ, залучених у дослідження, найчастіше спостерігалось поєднане метастатичне ураження кісток в обох групах – 23 (67,65%) випадки в основній групі та 31 (64,58%) – у контрольній групі, проте статистично значущої різниці не виявлено ($\chi^2 = 0,083$; $p = 0,774$). Ізольоване ураження кісток значно частіше було виявлено в контрольній

In the patients with luminal (HER2-negative) breast cancer, who were involved in the study, combined metastatic bone lesion was most often observed in both groups – 23 (67,65%) cases in the treatment group and 31 (64,58%) in the control group, however no statistically significant differences were detected ($\chi^2 = 0,083$; $p = 0,774$). Isolated bone lesion was significantly more often detected

групі хворих на метастатичний РГЗ – 14 (29,17%) випадків проти одного (2,94%) випадку в основній групі ($\chi^2 = 0,003$; $p < 0,05$).

Комбінацію двох та більше невісцеральних метастатичних вогнищ (з виключенням вісцеральних метастазів) діагностували тільки у 2 (5,88%) пацієнтів основної групи та у 10 (20,83%) контрольної групи, без статистично значущої різниці ($\chi^2 = 0,109$; $p = > 0,05$). Серед вісцеральних метастазів переважали ураження легеневої тканини в обох групах – 19 (55,88%) випадків в основній групі та 15 (31,25%) випадків у контрольній групі ($\chi^2 = 4,975$; $p = 0,026$). За частотою діагностування метастазів у печінку між основною та контрольною групами було виявлено різницю на рівні тенденції до статистичної значимості – 13 (38,24%) хворих в основній групі та 6 (12,5%) хворих у контрольній групі ($\chi^2 = 7,405$; $p = 0,007$). Ізольовані вісцеральні метастази (тільки у легені чи тільки у печінку) було ініціально діагностовано у 4 (11,76%) хворих в основній групі та у 9 (18,75%) в контрольній групі ($\chi^2 = 0,299$; $p = 0,585$).

Імуногістохімічний профіль пухлин

Історично вважається, що пухлини з рівнем експресії ER більше 50% характеризуються ефективнішою відповіддю на ГТ [14].

Досліджено, що середній рівень експресії ER у всіх хворих склав $80,5 \pm 22,9\%$. Характерним виявилось, що високий рівень експресії ER ($> 50\%$) був притаманний більшості пацієнтів в обох групах – 29 (85,29%) в основній та 43 (89,58%) – в контрольній групі, без статистично значущих розбіжностей ($\chi^2 = 0,342$; $p = 0,559$).

Експресія PR при люмінальному (Her2-негативному) РГЗ є одним із прогностичних маркерів агресивності перебігу захворювання та чутливості до ГТ. Відсутність експресії PR визначає люмінальний В підтип РГЗ та може бути фактором аберантної передачі сигналів факторів росту, що спричиняє резистентність до ГТ, незважаючи на наявну експресію ER [15].

Переважає більшість пацієнок – 27 (79,41%) хворих в основній групі та 43 (89,58%) хворих у контрольній групі мали експресію PR. Середній рівень експресії PR склав $42,7 \pm 35,3\%$. Відсутність експресії PR було визначено у 7 (20,59%) хворих основної групи та 5 (10,42%) хворих контрольної групи. Статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($\chi^2 = 1,648$; $p = 0,200$). Високу експресію PR ($>50\%$) мали 15 (44,12%) пацієнок основної групи та 16 (33,33%) контрольної групи ($\chi^2 = 0,984$; $p = 0,322$).

Відомо, що рівень індексу проліферації Ki-67 впливає на вибір тактики лікування пацієнок з метастатичним люмінальним РГЗ. Ki-67 являє собою антиген у ядрі клітин у всіх фазах клітинного циклу, окрім фази спокою (G0). У зв'язку з тим, що Ki-67 присутній лише в проліферуючих клітинах, даний маркер був рекомендований у 2013 році експертами St. Gallen International Breast Cancer Conference для стратифікації пухлин з високою та низькою проліферативною активністю. При індексі Ki-67 більше 20% гормонорецептор позитивні пухлини відносять до люмінального підтипу В. Наразі характер динамічних змін показників Ki-67 вивчається у контексті первинної резистентності пухлин до неoad'ювантної ГТ [16].

Досліджено, що середній рівень індексу проліферації Ki-67 у всіх пацієнок склав $29,98 \pm 18,28\%$. Більшість хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ як в основній групі (20 пацієн-

in the control group of patients with metastatic breast cancer – 14 (29,17%) cases compared to one (2,94%) case in the treatment group ($\chi^2 = 0,003$; $p < 0,05$).

The combination of two and more non-visceral metastasis sites (excluding visceral metastases) was diagnosed only in 2 (5,88%) patients of the treatment group and in 10 (20,83%) patients of the control group without statistically significant difference ($\chi^2 = 0,109$; $p = > 0,05$). Among visceral metastases, lung tissue lesions were prevalent in both groups – 19 (55,88%) cases in the treatment group and 15 (31,25%) cases in the control group ($\chi^2 = 4,975$; $p = 0,026$). There was a difference in frequency of diagnosing metastases to the liver between the treatment and the control group at the level of tendency to statistical significance – 13 (38,24%) patients in the treatment group and 6 (12,5%) patients in the control group ($\chi^2 = 7,405$; $p = 0,007$). Isolated visceral metastases (only to the lungs or only to the liver) were initially diagnosed in 4 (11,76%) patients in the treatment group and 9 (18,75%) in the control group ($\chi^2 = 0,299$; $p = 0,585$).

Immunohistochemical profile of tumors

It is historically believed that tumors with ER expression level more than 50% are characterized by the more effective response to hormone therapy [14].

It was studied that the average ER expression level in all patients was $80,5 \pm 22,9\%$. It turned out to be distinctive that the high level of ER expression ($> 50\%$) was present in the majority of the patients in both groups – 29 (85,29%) in the treatment group, and 43 (89,58%) – in the control group without statistically significant differences ($\chi^2 = 0,342$; $p = 0,559$).

PR expression in luminal (HER2-negative) breast cancer is one of prognostic markers of aggressiveness of disease course and sensibility to hormone therapy. The absence of PR expression determines luminal B subtype of breast cancer and may be the factor of aberrant transmission of signals of growth factors, which contributes to resistance to hormone therapy despite the present ER expression [15].

The overwhelming majority of patients – 27 (79,41%) in the treatment group and 43 (89,58%) in the control group had PR expression. The average level of PR expression was $42,7 \pm 35,3\%$. The absence of PR expression was determined in 7 (20,59%) patients of the treatment group and 5 (10,42%) patients of the control group. No statistically significant differences between the groups were established ($\chi^2 = 1,648$; $p = 0,200$). High PR expression ($> 50\%$) was in 15 (44,12%) patients of the treatment group and 16 (33,33%) of the control group ($\chi^2 = 0,984$; $p = 0,322$).

It is known that the level of Ki-67 proliferation index affects the choice of treatment strategy of the patients with metastatic luminal breast cancer. Ki-67 is an antigen in a cell nucleus in all phases of the cell cycle, except for quiescence phase (G0). Because of the fact that Ki-67 is present only in proliferating cells, this marker was recommended in 2013 by the experts of St. Gallen International Breast Cancer Conference for stratification of tumors with high and low proliferative activity. When Ki-67 index is higher than 20%, hormone receptor-positive tumors are referred to as the ones of luminal subtype B. At present, the character of dynamic changes of Ki-67 values is studied in the context of primary resistance of tumor to neoadjuvant hormone therapy [16].

It was researched that the average level of Ki-67 proliferation index in all patients was $29,98 \pm 18,28\%$. The major-

ток; 58,82%), так і в контрольній групі (28 пацієток; 58,33%) мали експресію індексу Ki-67 понад 20%, без статистично значущих розбіжностей ($\chi^2 = 0,002$; $p = 0,965$).

Молекулярно-генетичні особливості поліморфізмів гена естрогенового рецептора ESR1 (A-351G, T-397C) у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ

Отримані дані показали, що генотип AA за геном ESR1 (A-351G) спостерігався у 47 (57,3%) жінок. Поліморфні варіанти – AG та GG за геном ESR1 (A-351G) виявили у 27 (32,9%) та 8 (9,8%) пацієток відповідно. Аналогічний розподіл виявлено за геном ESR1 (T-397C), а саме 44 (53,7%) випадки реєстрації генотипу TT та 25 (30,5%) і 13 (15,8%) випадків TC і CC відповідно.

Виявлено статистично значущу розбіжність переважно в основній групі кількості пацієток з наявністю як поліморфізмів 351 AG, 351 GG ($\chi^2 = 11,515$; $p < 0,001$), так і поліморфізмів 397 TC, 397 CC ($\chi^2 = 32,816$; $p < 0,001$) гена ESR1.

Об'єктивна відповідь на лікування

Проаналізовано відповідь на лікування IA згідно з міжнародними критеріями RECIST 1.1. впродовж 12 місяців лікування. Загальну ефективність лікування (повна відповідь, часткова відповідь та стабілізація захворювання) мали 14 (63,64%) пацієток основної групи та 13 (100%) контрольної з поліморфізмами AG та GG гена ESR1 (A-351G), $p > 0,05$. У 8 (36,36%) пацієток з поліморфними варіантами гена ESR1 (A-351G) в основній групі було зареєстровано при першому контрольному обстеженні прогресування захворювання, що відповідає первинній нечутливості до терапії IA. У контрольній групі таких пацієток не було, різниця є значущою ($\chi^2 = 0,01525$; $p < 0,05$).

У пацієток – носіїв генотипів TC та CC гена ESR1 (T-397C), в основній групі також частіше виявляли прогресування за критеріями RECIST 1.1. на фоні лікування IA впродовж 12 місяців – 10 пацієток (34,48%) в основній групі; 0% – в контрольній, проте різниця не є значущою ($\chi^2 = 0,07853$; $p > 0,05$).

Ризики розвитку ранньої резистентності до ПТ IA в залежності від наявності поліморфних варіантів гена ESR1

За допомогою розрахунків показників абсолютного та відносного ризиків, було проведено аналіз прогностичної ролі поліморфних генотипів A-351G за геном ESR1, з обчисленням 95% довірчого інтервалу (CI) (табл. 3).

Як відображено у табл. 3, наявність поліморфних варіантів A-351G за геном ESR1 значно збільшувала імовірність розвитку раннього прогресування на фоні гормонотерапії IA в середньому в 2,4 рази (BP 2,39; 95% ДІ = 1,41–4,04), ($p < 0,001$).

Для поліморфізмів 397 TC, 397 CC гена ESR1 також було проведено розрахунки показників абсолютного та відносного ризиків, з обчисленням 95% CI (табл. 4).

Визначено, що генотип T-397C також має прогностичне значення. Так, ризик виникнення раннього

рости у пацієнтів з метастатичним люмінальним (HER2-негативним) раком молочної залози в обох групах лікування (20 пацієток; 58,82%) та контрольній групі (28 пацієток; 58,33%) не мали більш ніж 20% експресії індексу Ki-67 без статистично значущих розбіжностей ($\chi^2 = 0,002$; $p = 0,965$).

Molecular genetic features of polymorphisms (A-351G, T-397C) of ESR1 estrogen receptor gene in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer

The obtained data showed that AA genotype of ESR1 gene (A-351G) was observed in 47 (57,3%) women. Polymorphic variants – AG and GG of ESR1 gene (A-351G) were detected in 27 (32,9%) and 8 (9,8%) patients respectively. Analogical distribution was detected by ESR1 gene (T-397C), namely 44 (53,7%) registration cases of TT genotype and 25 (30,5%) and 13 (15,8%) cases of TC and CC respectively.

A statistically significant difference was mainly detected in the treatment group in a number of patients with the presence of both polymorphisms 351 AG, 351 GG ($\chi^2 = 11,515$; $p < 0,001$) and polymorphisms 397 TC, 397 CC ($\chi^2 = 32,816$; $p < 0,001$) of ESR1 gene.

Objective response to treatment

The response to the treatment with AIs was analyzed according to international RECIST 1.1. criteria during 12 months of treatment. 14 (63,64%) patients of the treatment group and 13 (100%) patients of the control group with polymorphisms AG and GG of ESR1 gene (A-351G), $p > 0,05$ had overall effectiveness (complete response, partial response, and stabilization of the disease). In 8 (36,36%) patients with polymorphic variants of ESR1 gene (A-351G) of the treatment group, the progression of the disease was detected during the first follow-up examination, and it corresponds with primary insensitivity to the therapy with AIs. There were no such patients in the control group, difference is significant ($\chi^2 = 0,01525$; $p < 0,05$).

In the patients who had TC and CC genotypes of ESR1 gene (T-397C) progression was also more often detected according to RECIST 1.1. criteria during the treatment with AIs for 12 months – 10 patients (34,48%) of the treatment group, 0% – of the control group, but the difference is not significant ($\chi^2 = 0,07853$; $p > 0,05$).

Risks of development of early resistance to hormone therapy with AIs depending on the presence of polymorphic variants of ESR1 gene

Using the calculations of values of absolute and relative risks, the analysis of prognostic role of polymorphic genotypes A-351G of ESR1 gene was performed with calculation of 95% of confidence interval (CI), (Table 3).

As it is shown in Table 3, the presence of polymorphic variants A-351G of ESR1 gene significantly increased the probability of development of early progression during hormone therapy with AIs on average by 2,4 times (RR 2,39; 95% CI = 1,41–4,04) ($p < 0,001$).

For polymorphisms 397 TC, 397 CC of ESR1 gene calculations of absolute and relative risks were also performed with calculation of 95% of CI (Table 4).

It was determined that genotype T-397C also has prognostic significance. Indeed, the risk of appearance of early progression in patients with polymorphic variants

прогресування у хворих з поліморфними варіантами T-397C гена ESR1 підвищується в 4,5 рази (RR 4,55; 95% CI = 2,48–8,33), (p < 0,001).

Таблиця 3. Роль поліморфних варіантів A-351G гена ESR1 у прогнозуванні ранньої резистентності до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ
Table 3. The role of polymorphic variants A-351G of ESR1 gene in prognosing early resistance to hormone therapy with AIs in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer

Абсолютний ризик в основній групі / Absolute risk in the treatment group	0,65
Абсолютний ризик у контрольній групі / Absolute risk in the control group	0,27
Відносний ризик (ВР) / Relative risk (RR)	2,39*
Стандартна похибка відносного ризику / Standard error of relative risk	0,27
Нижня межа 95% CI / Lower range of 95% CI	1,41
Верхня межа 95% CI / Upper range of 95% CI	4,04

Примітки: *фактор підвищує частоту випадків (прямий зв'язок).

Notes: *factor increases the frequency of cases (direct connection)

Таблиця 4. Роль поліморфних варіантів T-397C гена ESR1 у прогнозуванні ранньої резистентності до гормонотерапії ІА у хворих з метастатичним люмінальним (Her2-негативним) РГЗ
Table 4. The role of polymorphic variants T-397C of ESR1 gene in prognosing early resistance to hormone therapy with AIs in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer

Абсолютний ризик в основній групі / Absolute risk in the treatment group	0,85
Абсолютний ризик у контрольній групі / Absolute risk in the control group	0,19
Відносний ризик (ВР) / Relative risk (RR)	4,55*
Стандартна похибка відносного ризику / Standard error of relative risk	0,31
Верхня межа 95 % CI Lower range of 95% CI	8,33
Нижня межа 95% CI / Upper range of 95% CI	2,48

Примітки: *фактор підвищує частоту випадків (прямий зв'язок).

Notes: *factor increases the frequency of cases (direct connection).

Загальна виживаність

Незважаючи на несприятливий прогноз поліморфізмів гена ESR1 на ефективність лікування ГТ ІА, ЗВ для більшості пацієток, що була оцінена за методом Каплана–Майєра, склала більше 5 років. Так, показник середньої виживаності в основній групі склав 56,3 міс., у контрольній групі – 73,5 міс. (рис. 3).

Overall survival

In spite of unfavorable prognosis of ESR1 gene polymorphisms on the effectiveness of treatment with hormone therapy with AIs, OS for most patients, which was estimated by Kaplan–Meier method, was more than 5 years. Indeed, the value of mean survival was 56,3 months in the treatment group, 73,5 months in the control group (Fig. 3).

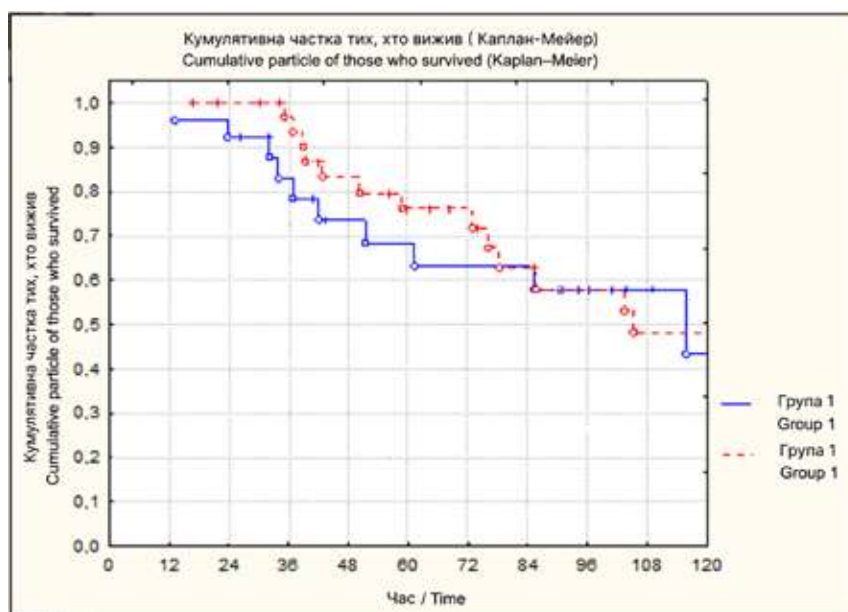


Рис. 3. Загальна виживаність у хворих на метастатичний люмінальний (Her2-негативний) РГЗ
Fig. 3. Overall survival in patients with metastatic luminal (HER2-negative) breast cancer

ВИСНОВКИ

Не встановлено зв'язку між анамнестичними даними пацієнтів (менопаузальний статус, індекс маси тіла, репродуктивна функція, прийом оральних контрацептивів, сімейний анамнез), крім супутньої гінекологічної патології ($p < 0,05$) та розвитком раннього прогресування РГЗ на фоні ГТ ІА.

Встановлено, що серед усіх пацієнок переважав генотип АА за геном ESR1 (A-351G) – 47 (57,3%) та 8 (9,8%) пацієнок відповідно.

За геном ESR1 (T-397C) визначено генотип ТТ у 44 (53,7%) випадках та ТС і СС у 25 (30,5%) та 13 (15,8%) випадках, відповідно.

Виявлено статистично значущу розбіжність переважно в основній групі кількості пацієнок з наявністю як поліморфізмів 351 AG, 351 GG ($\chi^2 = 11,515$; $p < 0,001$), так і поліморфізмів 397 TC, 397 CC ($\chi^2 = 32,816$; $p < 0,001$) гена ESR1.

Визначено, що первинна нечутливість до терапії ІА була статистично значно частішою в основній групі з поліморфними варіантами гена ESR1 (A-351G), ($\chi^2 = 0,01525$; $p < 0,05$).

Наявність поліморфних варіантів А-351G за геном ESR1 статистично значуще збільшувала імовірність розвитку раннього прогресування на фоні гормонотерапії ІА в середньому в 2,4 рази (RR 2,39; 95% CI = 1,41–4,04), ($p < 0,001$).

Ризик виникнення раннього прогресування у хворих з поліморфними варіантами Т-397C гена ESR1 підвищується в 4,5 рази (RR 4,55; 95% CI = 2,48–8,33), ($p < 0,001$).

CONCLUSIONS

No connection between medical history data of the patients (menopausal status, body mass index, reproductive function, intake of oral contraceptives, family medical history), except for concomitant gynecologic pathology ($p < 0,05$), and development of early progression of breast cancer during hormone therapy with AIs.

It was determined that AA genotype of ESR1 gene (A-351G) was prevalent among all patients – 47 (57,3%) and 8 (9,8%) patients respectively.

TT genotype of ESR1 gene (T-397C) was determined in 44 (53,7%) of the cases and TC and CC in 25 (30,5%) and 13 (15,8%) cases respectively.

Statistically significant difference was mainly detected in the treatment group in a number of patients with the presence of both polymorphisms 351 AG, 351 GG ($\chi^2 = 11,515$; $p < 0,001$) and polymorphisms 397 TC, 397 CC ($\chi^2 = 32,816$; $p < 0,001$) of ESR1 gene.

It was determined that primary insensitivity to the therapy with AIs was statistically significant more often in the treatment group with polymorphic variants of ESR1 gene (A-351G), ($\chi^2 = 0,01525$; $p < 0,05$).

The presence of polymorphic variants A-351G of ESR1 gene statistically significantly increased the probability of development of early progression during hormone therapy with AIs on average by 2,4 times (RR 2,39; 95% CI = 1,41–4,04) ($p < 0,001$).

The risk of appearance of early progression in patients with polymorphic variants T-397C of ESR1 gene increases by 4,5 times (RR 4,55; 95% CI = 2,48–8,33), ($p < 0,001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Jatoi I., Rody A. Management of Breast Diseases. *Springer International Publishing Switzerland*. 2016. Vol. 2. 662 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-46356-8>
2. Cardoso F., Senkus E. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29(8). P. 1634–1657. DOI: <https://10.1093/annonc/ndy192>
3. Budny A., Starosławska E. et al. Epidemiologia oraz diagnostyka raka piersi Polski. *Mercuriusz Lekarski*. 2019. Vol. 46(275). P. 195–204. DOI: https://medpress.com.pl/shop/index.php?id_product=1385&controller=product&id_lang=2
4. Carausu M., Bidard F.C. et al. ESR1 mutations: a new biomarker in breast cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2019. Vol. 19(7). P. 599–611. DOI: <https://10.1080/14737159.2019.1631799>
5. Cardoso F., Kyriakides S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30(8). P. 1194–1220. DOI: <https://10.1093/annonc/mdz173>
6. Pierce J., Ruth E. et al. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014. Vol. 106(1). djt359 p. DOI: <https://10.1093/jnci/djt359>
7. Sciaraffa T., Guido B. et al. Breast cancer risk assessment and management programs: A practical guide. *Breast Journal*. 2020. Vol. 26(8). P. 1556–1564. DOI: <https://10.1111/tbj.13967>
8. Lundberg F.E., Iliadou A.N. et al. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *European Journal of Epidemiology*. 2019. Vol. 34(5). P. 499–507. DOI: <https://10.1007/s10654-018-0474-9>
9. Husby A., Wohlfahrt J. et al. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9(1). 4255 p. DOI: <https://10.1038/s41467-018-06748-3>
10. Yuan X., Yi F. et al. Induced Abortion, Birth Control Methods, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Journal of Epidemiology*. 2019. Vol. 29(5). P. 173–179. DOI: <https://10.2188/jea.JE20170318>
11. Hankinson S.E., Colditz G.A. et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997. Vol. 8(1). P. 65–72. DOI: <https://10.1023/a:1018435205695>

REFERENCES

1. Jatoi I., Rody A. Management of Breast Diseases. *Springer International Publishing Switzerland*. 2016;2:662. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-46356-8>
2. Cardoso F, Senkus E et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*. 2018;29(8):1634–57. (In English). DOI: <https://10.1093/annonc/ndy192>
3. Budny A, Starosławska E et al. Epidemiology and diagnosis of breast cancer in Poland. *Mercury the Doctor*. 2019;46(275):195–204. (In Polish). DOI: https://medpress.com.pl/shop/index.php?id_product=1385&controller=product&id_lang=2
4. Carausu M, Bidard FC et al. ESR1 mutations: a new biomarker in breast cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2019;19(7):599–611. (In English). DOI: <https://10.1080/14737159.2019.1631799>
5. Cardoso F, Kyriakides S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1194–220. (In English). DOI: <https://10.1093/annonc/mdz173>
6. Pierce J, Ruth E et al. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(1):djt359. (In English). DOI: <https://10.1093/jnci/djt359>
7. Sciaraffa T, Guido B et al. Breast cancer risk assessment and management programs: A practical guide. *Breast Journal*. 2020;26(8):1556–64. (In English). DOI: <https://10.1111/tbj.13967>
8. Lundberg FE, Iliadou AN et al. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *European Journal of Epidemiology*. 2019;34(5):499–507. (In English). DOI: <https://10.1007/s10654-018-0474-9>
9. Husby A, Wohlfahrt J et al. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nature Communications*. 2018;9(1):4255. (In English). DOI: <https://10.1038/s41467-018-06748-3>
10. Yuan X, Yi F et al. Induced Abortion, Birth Control Methods, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China. *Journal of Epidemiology*. 2019;29(5):173–9. (In English). DOI: <https://10.2188/jea.JE20170318>
11. Hankinson SE, Colditz GA et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):65–72. (In English). DOI: <https://10.1023/a:1018435205695>

12. White N.D. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *American journal of lifestyle medicine*. 2018. Vol. 12(3). P. 224–226. DOI: <https://10.1177/1559827618754833>
13. Tung N.M., Boughey J.C. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology*. 2020. Vol. 38(18). P. 2080–2106. DOI: <https://10.1200/JCO.20.00299>
14. Pagani O. et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology*. 2020. Vol. 38(12). P. 1293–1303. DOI: <https://10.1200/JCO.18.01967>
15. Rajc J., Fröhlich I. et al. Prognostic impact of low estrogen and progesterone positivity in luminal B (Her2-negative) breast cancer. *Acta Clinica Croatica*. 2018. Vol. 57(3). P. 425–433. DOI: <https://10.20471/acc.2018.57.03.04>
16. Kanyılmaz G., Yavuz B. et al. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *European Journal of Breast Health*. 2019. Vol. 15(4). P. 256–261. DOI: <https://10.5152/ejbh.2019.4778>
12. White ND. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *American journal of lifestyle medicine*. 2018;12(3):224–6. (In English). DOI: <https://10.1177/1559827618754833>
13. Tung NM, Boughey JC et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology*. 2020;38(18):2080–106. (In English). DOI: <https://10.1200/JCO.20.00299>
14. Pagani O et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *Journal of clinical oncology*. 2020;38(12):1293–303. (In English). DOI: <https://10.1200/JCO.18.01967>
15. Rajc J, Fröhlich I et al. Prognostic impact of low estrogen and progesterone positivity in luminal B (Her2-negative) breast cancer. *Acta Clinica Croatica*. 2018;57(3):425–33. (In English). DOI: <https://10.20471/acc.2018.57.03.04>
16. Kanyılmaz G, Yavuz B et al. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *European Journal of Breast Health*. 2019;15(4):256–61. (In English). DOI: <https://10.5152/ejbh.2019.4778>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Краще розуміння різноманітності люмінального (Her2-негативного) РГЗ сприятиме оптимізації заходів з раннього виявлення резистентності до ГТ ІА, кращому відбору пацієнтів для комбінованих режимів ГТ, визначення її послідовності, а також може стати поштовхом для розробки нових лікарських засобів.

Better understanding of the diversity of luminal (HER-2 negative) breast cancer will contribute to optimization of activities for early detection of resistance to hormone therapy with Als, better selection of patients for combined modes of hormone therapy, determination of its sequence, and can also inspire development of new medications.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

The author declares no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Тарасенко Тетяна Євгенівна – молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;

e-mail: tarasenko28te@gmail.com

моб.: +38 (098) 964-84-86

Внесок автора: аналіз літератури, ідея та дизайн дослідження, включення пацієнтів, аналіз отриманих результатів, підготовка статті для публікації.

Tarasenko Tetiana Yevhenivna – Junior Research Fellow of Research Department of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosova Str., Kyiv, Ukraine, 03022;

e-mail: tarasenko28te@gmail.com

tel.: +38 (098) 964-84-86

Author's contribution: literature analysis, idea and design of research, involvement of patients, analysis of the obtained results, preparing the article for publication.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
01.06.2022

Отримано після рецензування
Received after review
14.06.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
15.06.2022

Опубліковано
Published
30.06.2022