

<sup>1</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Научный медицинский  
исследовательский центр  
онкологии  
им. Н.Н. Блохина»

Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации  
(Москва, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Центральная клиническая  
больница с поликлиникой»  
Управления делами  
Президента Российской  
Федерации  
(Москва, Россия)

# РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Я.И. Кочеткова<sup>1,2</sup>, М.А. Фролова<sup>1</sup>, М.Б. Стенина<sup>1</sup>

## THE ROLE OF ANDROGEN RECEPTOR IN BREAST CANCER. REVIEWWORK

**Я.И. Кочеткова<sup>1,2</sup>**

Аспирант отделения лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, врач-онколог отделения противоопухолевого лекарственного лечения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ. 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23. ORCID: 0000-0002-3830-7433.

**М.А. Фролова<sup>1</sup>**

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

**М.Б. Стенина<sup>1</sup>**

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23.

**Y.I. Kochetkova<sup>1,2</sup>**

Post-graduate student, Department of Chemotherapy №2, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, oncologist, Department of Chemotherapy, Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse 23. ORCID: 0000-0002-3830-7433.

**M.A. Frolova<sup>1</sup>**

Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy № 1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse 23. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

**M.B. Stenina<sup>1</sup>**

Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy № 1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse 23.

Важной особенностью рака молочной железы является его биологическая гетерогенность. Зачастую это обуславливает сложности при выборе варианта системной терапии (химиотерапия, эндокринная, таргетная терапия) у конкретного больного. Знание молекулярно-биологических маркеров в опухоли позволяет не только охарактеризовать ее чувствительность к лекарственному лечению, но и более четко определить потенциал к инвазии и метастазированию. Поиск и внедрение в практику новых молекулярных маркеров позволяют индивидуализи-

ровать лечение. Определение рецепторов андрогенов в опухолевой ткани может стать дополнительным фактором прогноза и использоваться при планировании терапии, в том числе при таком агрессивном подтипе как тройной негативный рак молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецепторы андрогенов, эндокринная терапия.

An important feature of breast cancer is its biological heterogeneity. Often this causes difficulties in choosing a systemic therapy option (chemotherapy, endocrine, targeted therapy) in a particular patient. Knowledge of molecular biological markers in a tumor allows not only to characterize its sensitivity to drug treatment, but also to more clearly determine the potential for invasion and metastasis. The search for and introduction into practice new molecular markers makes it possible to individualize treatment. Determination of androgen receptors expression in tumor tissue can become an additional prognostic factor and can be used in therapy planning, including such an aggressive subtype as triple negative breast cancer.

**Key words:** breast cancer, androgen receptors, endocrine therapy.

## Введение

**Р**ак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения в России (21,7% от всех злокачественных образований у женщин). В 2020 г. абсолютное число новых случаев РМЖ составило 64 951. Заболеваемость РМЖ растет и достигла в 2020 г. 82,77 случаев на 100 тыс. женщин, тогда как в 2010 г. данный показатель составлял 75,05 на 100 тыс. женщин. При этом смертность от РМЖ уменьшается, но РМЖ по-прежнему остается ведущей причиной смерти среди женского населения: в 2020 г. данный показатель составил 27,35, а в 2019 г. – 27,61 на 100 тыс. женщин [1].

Основной тенденцией современной лекарственной терапии является ее персонализированное назначение, базирующееся на присутствии в опухоли определенных мишеней: в настоящее время мы используем в качестве таких мишеней рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), а также рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2). У многих пациентов имеется изначальная резистентность к тем или иным методам лечения, а у части больных она формируется в процессе терапии. В связи с этим большое количество исследований направлено на выявление новых молекулярных мишеней, которые позволили бы преодолеть эту резистентность [2]. Одним из таких факторов может служить экспрессия рецепторов андрогенов (РА).

## Структура рецепторов андрогенов и механизмы реализации эффекта

Рецептор андрогенов (РА) представляет собой рецептор стероидного гормона, который оказывает свое действие через гормоны андрогенового ряда.

Ген РА был клонирован в 1988 г. и локализуется в Xq11-12-хромосоме. Рецептор имеет три домена: 1) N-концевой домен, участвующий в гомодимеризации рецептора и связывании с другими коактиваторами или корепрессорами; 2) ДНК-связывающий домен; 3) C-концевой домен, ответственный за связывание с лигандами (стероидными гормонами), а также за взаимодействие с белком теплового шока HSP-90 (от англ. *heat shock protein*), который стабилизирует РА

во время его синтеза и формирования вторичной структуры.

Белок РА в отсутствие лиганда находится в цитоплазме в неактивной форме благодаря белкам теплового шока и комплексу шаперонов HSP-70 и HSP-90, которые образуют с рецептором комплекс. Взаимодействие РА со специфическим лигандом сопровождается диссоциацией комплекса «РА–HSP-90», димеризацией молекулы рецептора, активацией фосфорилирования структуры, транслокацией димера в ядро и связыванием его со специфическими участками ДНК гормон-зависимых генов (рис. 1). Связывание РА с ДНК инициирует присоединение других белков, формирующих транскрипционный комплекс, вызывая изменения в конформации хроматина и, в конечном счете, индуцируя экспрессию андроген-зависимых генов [2–4].

Активация РА происходит через андрогены (тестостерон, дигидротестостерон и другие). Основная функция рецептора заключается в том, что он является ДНК-связывающим фактором транскрипции, который регулирует экспрессию генов, участвуя в контроле роста клеток, пролиферации, дифференцировки и апоптоза в клетках мишенях. Тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ) обладают большим аффинитетом к РА, чем другие промежуточные соединения биосинтеза андрогенов. В большинстве тканей тестостерон превращается в ДГТ под действием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы. ДГТ обеспечивает лучшую стабилизацию рецептора и более эффективную передачу сигнала, что усиливает андрогенный эффект. В связи с этим интенсивность локального превращения тестостерона в ДГТ является важным внутриклеточным фактором андрогенного ответа. Тестостерон также может напрямую связываться с РА, а также превращаться в эстрадиол с помощью фермента ароматазы, который находится во многих тканях, включая молочные железы [3–6].

Установлено, что при определенных генетических и эпигенетических изменениях активация РА может не зависеть от присутствия андрогенов, т.е. быть лиганд-независимой – в этом случае имеет место так называемый нетранскрипционный/негеном-

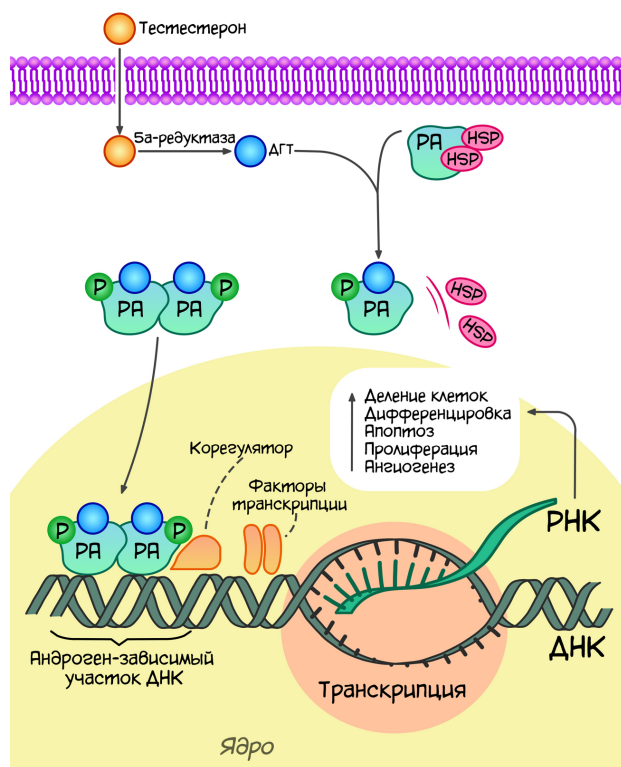


Рис. 1. Механизм активации андрогеновых рецепторов (ДГТ – дигидротестостерон; РА – рецепторы андрогенов; HSP – комплексы шаперонов; P – активация фосфорилированием; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота)

ный механизм, который не требует рецепторного связывания с ДНК или синтеза РНК, а действует посредством индукции других сигнальных каскадов. Механизм может быть зависимым или независимым от сигнальных путей MAPK (от англ. *mitogen-activated protein kinase* – митоген-активируемые протеинкиназы). В первом случае механизм включает активацию цитоплазматического РА, который взаимодействует с фосфоинозитид-3-киназой (PI3K), белками Src и Ras GTPase, в то время как второй механизм включает в себя мишень фосфорилирования рапамицина млекопитающих (m-TOR), инактивацию белка A1 (FOXA1) и активацию протеинкиназы A. Оба механизма приводят к усилению пролиферации клеток [2].

Помимо этого РА взаимодействуют с другими рецепторами, включая РЭ, РП, HER2 [7]. Так, между РА и РЭ имеется перекрестное взаимодействие. Влияние РА на активность РЭ требует связывания с ДНК. В отсутствие лиганда как РА, так и РЭ находятся в неактивном состоянии в комплексе с белками теплового шока. При связывании с лигандом рецепторы подвергаются конформационным изменениям и переносятся в ядро, где связываются со специфическими участками ДНК. Окончательная транскрипция зависит от соединения с рецептором, что приводит к конкуренции с РЭ за связывание с регуляторными областями генов-мишеней. В дополнение к геномной активности РА и РЭ могут образовывать тройные комплексы с

тирозин-протеинкиназой и c-Src, что приводит к активации расположенных ниже сигнальных путей, например, MAPK [2].

### Частота экспрессии рецепторов андрогенов при раке молочной железы

По данным различных авторов, экспрессия РА встречается в 10–90% всех случаев РМЖ и чаще хорошо выражена в гормонально-зависимых РЭ(+) опухолях. Экспрессия РА обнаружена также при таком агрессивном подтипе РМЖ, как тройной негативный (ТН РМЖ) и составляет от 6,6 до 75% [2].

РА экспрессируются в двух различных типах эпителиальных клеток молочной железы. Наиболее равномерно и диффузно они представлены в метастатических апокринных клетках, преобладающих при фиброзно-кистозных изменениях. Большинство этих апокринных клеток не имеют экспрессии РЭ и РП. Кроме того, РА экспрессируются в люминальных эпителиальных клетках, причем примерно в 90% случаев в сочетании с РЭ/РП, однако функция РА при люминальном подтипе РМЖ в настоящее время не установлена [8, 9].

Единого мнения относительно роли РА при РМЖ нет. В то же время большинство авторов указывают на существенную разницу в частоте экспрессии РА между люминальным и нелюминальным подтипами. Например, в РЭ(-)/РА(+) клеточных линиях РА связывается с лигандом в ядре, обеспечивая клеточную пролиферацию. Напротив, по данным некоторых авторов, выраженная экспрессия РА ассоциируется с антипролиферативной активностью и более высокими результатами лечения у больных с РЭ(+) опухолями по сравнению с РЭ(-) опухолями, при которых роль экспрессии РА тоже неясна [9].

Передача сигналов через РА широко изучалась при раке предстательной железы, при котором она играет решающую роль в патогенезе: опухолевая трансформация эпителиальных клеток простаты связана с извращением андрогенного контроля со стороны различных генов как при гормоночувствительных, так и при гормонорезистентных вариантах заболевания [10]. Этот путь играет важную роль и при РМЖ различных подтипов.

Collins LC с соавт. проанализировали взаимосвязи между экспрессией РА и молекулярным подтипом РМЖ. В исследование был включен 2171 пациент, из которых у 64% больных был люминальный А фенотип, у 15% – люминальный В, у 6% – HER2(+) и у 11% – базальноподобный. Во всей группе экспрессия РА была обнаружена в 77% случаев, при этом частота экспрессии РА значительно варьировала в зависимости от фенотипа опухоли. В частности, максимальная частота экспрессии РА была отмечена при люминальном А (91%) и В (68%) подтипах РМЖ, и реже наблюдалась при HER2(+) (59%) и тройном негативном (32%) подтипах РМЖ. Среди 246 случаев протоковой

карциномы *in situ* экспрессия РА была положительной в 86% случаев, но ее частота также значительно различалась в зависимости от фенотипа [11].

### Прогностическая значимость рецепторов андрогенов при РМЖ

В исследовании Tsang J.Y. с соавт. были проанализированы частота и прогностическое значение экспрессии РА при РМЖ в большой когорте пациенток (1144 случая первичного инвазивного РМЖ). Более высокая частота экспрессии РА была обнаружена в РЭ(+) опухолях (57,8%) по сравнению с РЭ(-) (24,7%). При РЭ(+) раке экспрессия РА была связана с благоприятными клинико-патологическими особенностями опухоли, в том числе с более низкой степенью злокачественности, ранней стадией pT и pP(+) ( $p < 0,001$ ). Это был независимый прогностический фактор более длительной выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР 0,251, 95% ДИ 0,065–0,972,  $p = 0,045$ ) [12].

Проспективное исследование с участием 913 больных РМЖ показало, что женщины, у которых опухоль была дискордантной по экспрессии РА и РЭ, т.е. РЭ(+)/РА(-) или РЭ(-)/РА(+), имели менее благоприятный прогноз по показателю ВБП (ОР 1,99, 95% ДИ 1,28–3,10,  $p = 0,002$ ) [13].

Castellano I.C. с соавт. сообщили, что коэкспрессия РА и РЭ ассоциируется с лучшими показателями ВБП и специфической общей выживаемости (ОВ), рассчитанной от даты хирургического вмешательства до даты смерти от РМЖ. В ходе исследования была проанализирована история болезни 953 пациенток с РЭ(+), которые получали адъювантную гормональную терапию. Экспрессия РА ассоциировалась с РП(+), небольшим размером опухоли, отсутствием метастазов в лимфатических узлах. Медиана ВБП составила 13,2 года при опухолях, экспрессирующих оба рецептора, по сравнению с 11,7 годами при опухолях, не экспрессирующих РА (ОР 0,444, 95% ДИ 0,258–0,765,  $p = 0,003$ ); медиана специфической ОВ составила 13,9 года против 12,3 лет (ОР 0,135, 95% ДИ 0,054–0,337,  $p < 0,001$ ) соответственно [14].

В другом исследовании, в которое вошли пациентки с III стадией заболевания с поражением лимфатических узлов (ША, В, С), также было показано, что экспрессия РА статистически значимо коррелирует с увеличением 10-летней ОВ, так при РА(+) опухолях 10-летия ОВ составила 52%, а при РА(-) – 22% ( $p = 0,004$ ) [15].

В проспективном исследовании с участием 1467 больных в постменопаузе с I–III стадиями РМЖ 78,7% больных имели РА(+) опухоли, в т.ч. среди 1164 случаев РЭ(+) опухолей 88,0% были РА(+), а среди 303 женщин с РЭ(-) опухолями только 42,9% случаев были РА(+). Средняя продолжительность времени наблюдения составила 14 лет. Среди женщин с РА(-) опухолями 5- и 10-летние показатели специфической ОВ составили 88 и 82% соответственно; среди женщин

с РА(+) опухолями эти показатели составили 95 и 88% соответственно. Пациентки с РА(+)/РЭ(+) опухолями имели лучшую ОВ по сравнению с пациентками с другими подтипами РМЖ ( $p = 0,0004$ ) и значительно лучшую специфическую ОВ ( $p = 0,003$ ). Напротив, среди женщин с РЭ(-) опухолями не было обнаружено значимой корреляции между статусом РА и специфической ОВ ( $p = 0,14$ ), возможно, из-за небольшого количества пациентов ( $n = 70$ ) [16].

В исследовании Fatima Nouri Obeidat с соавт. были проанализированы 293 случая инвазивного протокового РМЖ. В исследование были включены больные в возрасте 22–79 лет (средний возраст составил 50 лет), примерно половина из них были в пременопаузе. Около 50% больных имели опухоли, соответствующие T2, 27% – T1, 12% – T3 и 7% – T4. Метастатическое поражение лимфатических узлов было выявлено в 15,7%. Частота гиперэкспрессии РЭ, РП и HER2 составила 83,4%, 75,8% и 22,5%, соответственно. Экспрессия РА была обнаружена в 61,4% случаев и коррелировала с РЭ(+) ( $p = 0,007$ ): 65,3% больных имели коэкспрессию РА и РЭ. Не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между экспрессией РА с другими клинико-патологическими особенностями опухолей, включая менструальный статус ( $p = 0,402$ ), степень дифференцировки опухоли ( $p = 0,809$ ), экспрессию РП ( $p = 0,232$ ) и HER2 ( $p = 0,968$ ). Приблизительно 48% случаев TN РМЖ были РА(+) ( $p = 0,075$ ). На момент окончания 5-летнего наблюдения было зафиксировано 40 летальных исходов среди 144 пациентов. При анализе ОВ показано, что прогноз был статистически значимо благоприятнее ( $p = 0,022$ ) при РА(+) РМЖ по сравнению с РА(-). После стратификации по статусу РЭ оказалось, что экспрессия РА положительно коррелировала с ОВ ( $p = 0,012$ ) в РЭ(+) группе пациентов и не коррелировала с ОВ при РЭ(-) РМЖ ( $p = 0,987$ ). Однако в многофакторной регрессионной модели Кокса экспрессия РА не показала независимой прогностической роли в отношении выживаемости и, хотя уровень РА не был напрямую связан с выживаемостью, авторы предполагают, что экспрессия РА может являться благоприятным прогностическим фактором и требует дальнейшего изучения [17].

### Предиктивная значимость рецепторов андрогенов при РМЖ

В исследовании Sibylle Loibl с соавт. роль экспрессии РА в опухоли молочной железы была оценена у больных, получавших неoadъювантную химиотерапию по схеме TAC (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид). Исследовали 673 образцов ткани молочных желез, полученных путем core-биопсии. Наиболее часто экспрессия РА наблюдалась при люминальном А РМЖ (в 67% случаев), а минимальная частота экспрессии была зарегистрирована при TN РМЖ (21,2% случаев). Во всей группе при РА(+) опухолях частота полной патоморфологической регрессии

(пПР) составила 12,8% в сравнении с 25,4% при РА(-) опухолях. При РЭ(+) частота пПР составила 9,5% при РА(+) и 19,5% – при РА(-) опухолях ( $p < 0,0001$ ), в т.ч. при люминальном А подтипе частота пПР составила 5,4% при РА(+) и 9,2% при РА(-) ( $p = 0,196$ ), при люминальном В – 19,7% и 32,3% соответственно при РА(+) и РА(-) опухолях ( $p = 0,67$ ). В целом пациенты с РА(+) опухолью имели значительно лучшую 5-ти летнюю ВБП (78,9 и 72,5% соответственно;  $\log\text{-rank } p = 0,0329$ ) и ОВ (88,8 и 82,7% соответственно;  $\log\text{-rank } p = 0,0234$ ), чем пациенты с РА(-) опухолями. Стратификационный анализ показал, что в подгруппе ТН РМЖ экспрессия РА ассоциировалась с лучшей 5-летней ВБП (85,7 и 65,5%  $p = 0,0544$ ) и ОВ (95,2 и 76,2%;  $p = 0,0355$ ). Больные с резидуальной опухолью и РА(+) имели более высокие показатели ВБП ( $p = 0,045$ ) и ОВ ( $p = 0,021$ ); в группе больных с пПР подобная закономерность не обнаружена. Таким образом, пациенты с РА(-) опухолями имели более высокие шансы достижения пПР, чем пациенты с РА(+) типом опухоли, но пациенты с РА(+) опухолями имели лучшую выживаемость, даже если у них не была достигнута пПР [18].

### Соотношение рецепторов эстрогенов и рецепторов андрогенов при РМЖ

Несмотря на очевидную связь между экспрессией РА и более благоприятным прогнозом при РЭ(+) РМЖ, некоторые исследователи предполагают, что высокая экспрессия РА и, в частности, высокое соотношение РА/РЭ, могут быть отрицательным прогностическим фактором у пациентов с РМЖ, получающих эндокринную терапию. Следовательно, РА могут играть определенную роль в механизмах устойчивости к эндокринной терапии. Недавно был продемонстрирован повышенный риск резистентности к терапии тамоксифеном у пациентов с высоким соотношением РА/РЭ [2]. Соотношение РА/РЭ – это процентное соотношение ядерного окрашивания РА и РЭ, оцениваемых метом иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

В исследовании Nelson Rangel и соавт. были ретроспективно проанализированы результаты лечения 402 пациенток с РЭ(+) РМЖ. Было проведено ИГХ-исследование для выявления экспрессии РА, РЭ, РП, HER2 и Ki67 и в подгруппе РЭ(+) было рассчитано отношение РА/РЭ. Уровень  $\geq 2$  был выбран с помощью анализа ROC-кривой. Опухоли с РА/РЭ  $\geq 2$  (6%) имели больший размер, более высокую степень злокачественности, чаще поражали лимфатические узлы и имели более низкие уровни РП, чем случаи с РА/РЭ  $< 2$ . Многофакторный анализ подтвердил, что пациенты с РА/РЭ  $\geq 2$  имели меньшие ВБП (ОР 4,96,  $p \leq 0,004$ ) и специфическую ОВ (ОР 8,69,  $p \leq 0,004$ ). Таким образом, отношение РА/РЭ  $\geq 2$  идентифицирует подгруппу пациентов с агрессивными биологическими особенностями и может представлять собой дополнительный независимый маркер неблагоприятного прогноза при

РМЖ. Кроме того, согласно анализу Prosigna-PAM50, соотношение РА/РЭ  $\geq 2$  может свидетельствовать о нелюминальном молекулярном подтипе опухоли [19].

### Рецепторы андрогенов при люминальном РМЖ

Биологическая роль РА в развитии и росте люминального подтипа РМЖ является актуальной областью исследований. Следует отметить, что РА, по-видимому, участвуют в развитии резистентности при гормоночувствительном РМЖ в случае лечения ингибиторами ароматазы или тамоксифеном. Однако механизм этой резистентности не ясен. Как следствие, использование ингибиторов РА может быть перспективной стратегией для преодоления устойчивости к эндокринному лечению [20].

Cochrane D.R. и соавт. изучили роль экспрессии РА у 192 пациенток РМЖ, получавших адъювантную терапию тамоксифеном. У 48 (25,0%) пациенток возникла резистентность к тамоксифену (прогрессирование на фоне приема тамоксифена в течение 5 лет). Эти женщины, как правило, были моложе (медианы возраста составили 64 и 70 лет;  $p = 0,007$ ), имели более крупные опухоли (медианы объема опухоли 2,6 и 1,9 см<sup>3</sup>;  $p = 0,003$ ), высокую степень злокачественности G3 (частота G3 45,8 и 29,4%;  $p = 0,034$ ), более выраженное поражение лимфатических узлов (частота поражения двух против одного лимфатического узла;  $p = 0,006$ ), более высокий митотический индекс (медиана 5 против 4;  $p = 0,007$ ) и более низкие уровни РП (в среднем 5 и 45%;  $p = 0,048$ ). Пациентки с резистентностью к тамоксифену имели значительно меньший процент РЭ(+) клеток по сравнению с теми, у кого резистентность к тамоксифену не возникла: 62,5 и 92,5% соответственно ( $p = 0,001$ ). Несмотря на то, что процент РА(+) клеток был выше в опухолях женщин, у которых возникла резистентность (70% против 57,5%), разница в проценте окрашивания РА не достигла статистической значимости. Это исследование также показало меньшие показатели БРВ (ОР = 4,04, ДИ 95% 2,47–7,83,  $p < 0,001$ ) у больных с РА/РЭ  $\geq 2$  [21].

Интересно, что блокирование РА антиандрогенами (бикалутамидом) в резистентных к тамоксифену РЭ(+)/РА(-) клетках восстанавливало чувствительность к тамоксифену [22].

В одном из новых исследований Kensler K.H. и соавт. оценили прогностическую ценность экспрессии РА. В исследование была включена 3021 пациентка в постменопаузе с ранним РЭ(+) РМЖ, которые получали в течение 5 лет адъювантную терапию тамоксифеном или летрозолом или 2-3 года лечения одним препаратом с последующей сменой на другой (режим переключения). Было показано, что пациенты с РА(+) РМЖ чаще имели меньшие по размеру опухоли, низкую степень злокачественности, более высокую экспрессию РЭ и РП. Основной конечной точкой в этом анализе был интервал без РМЖ. Оказалось, что при

медиане времени наблюдения 8 лет в группах монотерапии тамоксифеном или летрозолом ( $n=1753$ ) интервал без РМЖ был больше у тех, кто получал летрозол, независимо от экспрессии РА в опухоли (при РА(+)  $p=0,02$ , при РА(-)  $p=0,04$ ): в группе монотерапии летрозолом 5-летняя выживаемость без РМЖ составила 94,7% при РА(+) и 95,2% при РА(-) опухолях; в группе тамоксифена 5-летняя выживаемость без РМЖ составила 90,7% (95% ДИ 88,4–93,0) при РА(+) и 85,7% (95% ДИ 80,5–91,2) при РА(-) (различия статистически незначимы). Таким образом, не было показано взаимосвязи между экспрессией РА и отдаленными результатами лечения [23].

### Рецепторы андрогенов при HER2(+) РМЖ

Роль РА при HER2(+) позитивном РМЖ до конца не ясна, однако известно, что совместное применение анти-HER2-терапии и антиандрогенов ингибирует клеточный рост [24, 25].

В исследовании Ali Naderi и соавт. была изучена связь между РА и HER2 экспрессией при РЭ(-) опухолях. Было отмечено, что 28% всех РЭ(-) имели экспрессию обоих рецепторов (РА и HER2), 50% РЭ(-) опухолей были РА(+), 73% случаев HER2(+) положительных опухолей также были РА(+). В этом же исследовании при использовании клеточных линий РМЖ было показано, что имеется перекрестная связь между сигнальными путями передачи сигнала РА и HER2, что приводит к перекрестной регуляции экспрессии генов *PA*, *HER2*, *FOXA* и других. Кроме того, было продемонстрировано, что тестостерон стимулирует пролиферацию молекулярных апокринных клеточных линий молочной железы, и этот эффект может быть блокирован с помощью антиандрогенного препарата флутамида в комбинации с анти-HER2-терапией [24].

В другом исследовании также подтверждалась связь между РА и HER2. Была изучена функциональная роль РА в HER2(+) РМЖ с РА(+) путем блокирования экспрессии последних с помощью антагонистов андрогенов (энзулатамид) в клеточных линиях РМЖ с РЭ(-) для исключения перекрестного влияния РА и РЭ. Было показано, что блокирование РА подавляет рост HER2(+) клеток РМЖ *in vitro* и *in vivo* и по своему действию сравнимо с трастузумабом. Комбинированное использование энзалутамида с трастузумабом еще больше подавляло рост клеток ксенотрансплантата. Ингибирование РА также снижало фосфорилирование HER2 и активацию Akt и Erk сигнальных путей и не влияло на экспрессию белков HER2 и HER3. Авторами была продемонстрирована перекрестная связь между сигнальными путями РА и HER2 и высказано предположение о том, что антиандрогены могут использоваться в качестве альтернативной терапии для лечения HER2(+) РМЖ [25]. Однако данное предположение требует дальнейшей проверки и соответствующих рандомизированных клинических исследований.

### Рецепторы андрогенов при тройном негативном раке молочной железы

Большой интерес представляет экспрессия РА при таком агрессивном подтипе, как ТН РМЖ, при котором отсутствует экспрессия РЭ, РП, HER2. По данным различных авторов, частота экспрессии РА при ТН РМЖ колеблется в широком диапазоне от 6,6% до 75%. Имеются расхождения и в оценке прогностической значимости данного рецептора, однако большинство авторов показали, что РА(+) являются благоприятным прогностическим фактором и связаны с более низкой клинической стадией и более высокой степенью дифференцировки опухоли. Наоборот, РА(-) связаны с повышенным риском рецидива и отдаленного метастазирования [7, 26, 27]. Luo и соавт. показали, что экспрессия РА коррелирует с более высокой 5-летней ВБП и ОВ у пациентов с ТН РМЖ [28].

При оценке частоты и прогностической значимости экспрессии РА у оперированных пациентов с ТН РМЖ ( $n=360$ ) РА(+) с пороговым значением  $\geq 10\%$  были обнаружены в 31,4% случаев. При опухолях, не экспрессирующих СК5/6 ( $p=0,013$ ) и имеющих низкий Ki67 ( $< 15\%$ ,  $p=0,007$ ), экспрессия РА выявлялась чаще. При многофакторном анализе выживаемости экспрессия РА коррелировала с увеличением ВБП (ОР 0,467, 95% ДИ 0,271–0,805;  $p=0,006$ ) и ОВ (ОР 0,488, 95% ДИ 0,267–0,894,  $p=0,020$ ) [29].

### Рецепторы андрогенов при метастатическом раке молочной железы

При сопоставлении экспрессии РА в первичной и метастатической опухолях Bronte G. и соавт. отметили соответствие экспрессии РА между первичной опухолью и метастазами более чем в 60% случаев. В этом исследовании было проведено сравнение между 164 случаями первичной опухоли и 83 метастазами при различных подтипах РМЖ. Экспрессия РА чаще встречалась в люминальных А и В подтипах по сравнению с HER2(+) нелюминальным и тройным негативным фенотипами первичного РМЖ. Аналогичное распределение было обнаружено и в метастазах. Так, частота экспрессии РА в  $\geq 1\%$  клеток в первичной опухоли и метастазах составила во всей группе 82,9 и 73,5%, при люминальном А фенотипе – 90,6 и 87,5%, при люминальном В HER2(-) фенотипе – 85,5 и 74,5%, при люминальном В HER2(+) фенотипе – 82,1 и 75,0%, при нелюминальном HER2(+) фенотипе – 72,2 и 0%, при ТН РМЖ – 50,0 и 42,9% соответственно. Авторы не оценивали прогностическую значимость экспрессии РА в двух типах образцов (первичной опухоли и метастазах), но пришли к выводу, что отсутствие экспрессии РА может быть связано с ухудшением прогноза [30].

В исследовании Kraby M.R. и соавт. РА(+) обнаружены в 78,0% всех случаев РМЖ, в т.ч. в 84,9% люминальных и 45,1% нелюминальных опухолей. Самая высокая доля РА(+) опухолей была обнаружена при

люминальном ВРМЖ, а самая низкая – при базальном фенотипе. Дискордантность по РА-статусу между первичными опухолями и метастазами в лимфатических узлах наблюдалась в 21,4% случаев: переход от РА(–) в первичной опухоли к РА(+) в метастатических лимфоузлах наблюдался в 60/72 дискордантных случаях. Экспрессия РА в первичных опухолях была независимым и благоприятным прогностическим маркером (ОР 0,70, 95% ДИ 0,55–0,90), особенно в при люминальном А подтипе и 3 степени злокачественности [31].

### Возможные терапевтические подходы

Терапия антиандрогенами при различных подтипах РМЖ не используется в современной практике. Однако в последнее время растет интерес к изучению данных препаратов при РМЖ, особенно при ТН РМЖ.

Так, в одном из первых исследований Gusalp A. и соавт. бикалутамид использовался для лечения метастатического РМЖ без экспрессии РЭ и РП. Были оценены 424 образца опухолей, в 12% случаев отмечена экспрессия РА. Эта группа получала ежедневно бикалутамид в дозе 150 мг/сут. Все пациентки хорошо переносили данный препарат, а у 19% больных было отмечено 6-месячное клиническое улучшение (95% ДИ 7–39), медиана ВВП составила 12 нед. (95% ДИ 11–23) [32].

Ингибитор РА второго поколения абиратерона ацетат был оценен в исследовании фазы II у женщин в постменопаузе с РА(+)/РЭ(+) метастатическим РМЖ. В общей сложности 297 пациентов были рандомизированы в 3 группы: 1) для получения абиратерона и преднизона (n=89); 2) для получения абиратерона, преднизона и эксместана (n=106); 3) для получения только эксместана (n=102). Основной конечной точкой исследования была ВВП. Имелась тенденция к большей частоте ответов в группе абиратерона, преднизона и эксместана (12,1%) по сравнению с монотерапией эксместаном (6,3%), однако различия не достигли статистической значимости (p=0,366). Медиана ВВП в группе монотерапии эксместаном составила 3,7 мес., в группе абиратерона, преднизона и эксместана – 4,5 мес. (ОР 0,96, 95% ДИ 0,70–1,32, p=0,795), в группе абиратерона и преднизона – 3,7 мес. (ОР 1,1, 95% ДИ 0,82–1,60, p=0,437), различия статистически незначимы [33].

В исследовании II фазы оценивалась эффективность антагониста РА второго поколения энзалутамида в дозе 160 мг/сут. у 118 больных местнораспространенным или метастатическим РМЖ. Экспрессия РА была обнаружена в 80 и 63% опухолей с использованием реактивов SP107 и AR441 соответственно. SP107 был выбран для дополнительного анализа из-за его более высокой чувствительности и надежности. Тотальное ядерное окрашивание РА продемонстрировало наилучшую точность прогнозирования клинического ответа (площадь под кривой рабочей характеристики 0,72; p=0,0001). Связь с клиническим ответом оценивали по чувствительности,

специфичности, положительной прогностической ценности, частоте выбывания и выживаемости. При пороговом значении положительности РА  $\geq 10\%$  у 74,6% пациентов опухоли были РА(+), показатели положительной прогностической ценности составили 30%, чувствительности – 90%, специфичности – 30%. В группе пациентов с РА(+) медиана ВВП (ОР 0,56; 95% ДИ 0,36–0,88; p=0,011) и ОВ (ОР 0,54; 95% ДИ 0,32–0,91; p=0,019) были существенно выше по сравнению с пациентами с РА(–) (<10%) [34].

Другое исследование, представленное на ASCO в 2015 г., оценивало эффективность энзалутамида у 75 пациенток с прогрессирующим РА(+) ТН РМЖ. Клиническое улучшение в течение 16 нед. имело место у 26/75 (35%) больных (95% ДИ, 24–46) и в течение 24 нед. – у 22/75 (29%) больных (95% ДИ, 20–41). Кроме того, у 6 (8%) пациентов были зафиксированы объективные эффекты (полный или частичный клинический ответ), а медиана ВВП составила 14,7 нед. (95% ДИ, 8,1–19,3) [35].

В настоящее время изучаются комбинации антиандрогенов с гормональной и анти-HER2-терапией. В исследовании II фазы оценивался эффект эксместана в комбинации с энзалутамидом у 247 пациентов с РЭ(+)/HER2(–) метастатическим РМЖ, не получавших ранее эндокринной терапии по поводу метастатического процесса. Было показано, что комбинация эксместан/энзалутамид улучшила медиану ВВП по сравнению с эксместаном/плацебо с 4,3 мес. (95% ДИ 11,0 – не достигнуто) до 16,5 мес. (95% ДИ 1,9–10,9) [36].

В исследовании по оценке эффективности антиандрогенной терапии в комбинации с PARP-ингибиторами при лечении ТН РМЖ с мутациями *BRCA1* было продемонстрировано, что пациенты с *BRCA1*-ассоциированным РА(+) ТН РМЖ имеют более короткое ВВП, чем пациенты с диким типом *BRCA1* независимо от экспрессии РА (p=0,001). Антагонисты РА усиливают опосредованное ингибитором PARP снижение жизнеспособности клеток в РА(+) / *BRCA1*-инактивированных клетках *in vitro* и *in vivo*. Комбинация антиандрогенов и ингибитора PARP может быть оптимальной стратегией для РА(+) вариантов ТН РМЖ с мутацией *BRCA1* [37].

### Заключение

Таким образом, экспрессия РА может служить потенциальным прогностическим и предсказывающим маркером эффективности лечения, а также новой терапевтической мишенью при РМЖ. К сожалению, пока эти предположения не нашли убедительных подтверждений в клинических исследованиях, однако очевидное взаимодействие РА с основными сигнальными путями в опухолевой клетке и их различная роль при разных молекулярных подтипах РМЖ позволяет надеяться на то, что дальнейшее углубленное изучение данной проблемы позволит расширить наши возможности лечения РМЖ.

## Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) // МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – С. 4–19, 131–143.
2. Basile, D., Cinausero, M., Iacono, D., Pelizzari G., Bonotto M., Vitale M.G., Gerratana L., Puglisi F. Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression // *Cancer Treat Rev.* – 2017. – Vol. 61. – P. 15–22.
3. Jain A., Lam A., Vivanco I., Carey M.F., Reiter R.E. Identification of an androgen-dependent enhancer within the prostate stem cell antigen gene // *Mol Endocrinol.* – 2002. – Vol. 16, № 10. – P. 2323–37.
4. Langley E., Zhou Z.X., Wilson E.M. Evidence for an anti-parallel orientation of the ligand-activated human androgen receptor dimer // *J Biol Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 50. – P. 29983–90.
5. Preece P.E., Wood R.A., Mackie C.R., Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: A pilot study // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1982. – Vol. 284, № 6319. – P. 869–70.
6. Venema C.M., Bense R.D., Steenbruggen T.G., Nienhuis H.H., Qiu S.Q., van Kruchten M., Brown M., Tamimi R.M., Hospers G.A.P., Schröder C.P., Febrmann R.S.N., de Vries E.G.E. Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor // *Pharmacol Ther.* – 2019. – Vol. 200. – P. 135–147.
7. Gonzalez L.O., Corte M.D., Vazquez J., Junquera S., Sanchez R., Alvarez A.C., Rodriguez J.C., Lamelas M.L., Vizoso F.J. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological characteristics of the tumors, prognosis, and expression of metalloproteases and their inhibitors // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 149.
8. Rampurwala M., Wisinski K., O'Regan R. Role of the Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer // *Clin Adv Hematol Oncol.* – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 186–93.
9. Fioretti F.M., Sita-Lumsden A., Bevan C.L., Brooke G.N. Revising the role of the androgen receptor in breast cancer // *J Mol Endocrinol.* – 2014. – Vol. 52, R257–65.
10. Gooden M.J.M., de Bock G.H., Leffers N., et al. The prognostic influence of tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis // *Br J Cancer.* – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 93–103.
11. Collins L.C., Cole K.S., Marotti J.D., Hu R., Schnitt S.J., Tamimi R.M. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the nurses' health study // *Mod Pathol.* – 2011. – Vol. 24, № 7. – P. 924–31.
12. Tsang J.Y., Ni Y.B., Chan S.K., Shao M.M., Law B.K., Tan P.H., Tse G.M. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 2218–28.
13. Elebro K., Borgquist S., Simonsson M., Markkula A., Jirstrom K., Ingvar C., Rose C., Jernstrom H. Combined Androgen and Estrogen Receptor Status in Breast Cancer: Treatment Prediction and Prognosis in a Population-Based Prospective Cohort // *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21. – P. 3640–50.
14. Castellano I., Allia E., Accortanzo V., Vandone A.M., Chiusa L., Arisio R., Durando A., Donadio M., Bussolati G., Coates A.S., Viale G., Sapino A. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. – Vol. 124, № 3. – P. 607–17.
15. Peters, K. M., Edwards S.L., Nair S.S., French J.D., Bailey P.J., Salkield K., Stein S., Wagner S., Francis G.D., Clark S.J., Brown M.A. Androgen receptor expression predicts breast cancer survival: the role of genetic and epigenetic events // *BMC Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – P. 132.
16. Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K., Marotti J.D., Hankinson S.E., Colditz G.A., Tamimi R.M. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 1867–74.
17. Obeidat F.N., Abram M., Al-Khader A., Mbaideen S.A., Hassan H., Altarawneh B., Battah K. Expression of androgen receptor in invasive ductal breast carcinomas: a clinicopathological study from Jordan // *Ann Saudi Med.* – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 326–335.
18. Loibl S., Mülleret B., von Minckwitz G., Schwabe M., Roller M., Darb-Esfabani S., Ataseven B., du Bois A., Fissler-Eckhoff A., Gerber B., Kulmer U., Alles J.U., Mehta K., Denkert C. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – Vol. 130, № 2. – P. 477–87.
19. Rangel N., Rondon-Lagos M., Annaratone L., Rangel N., Rondon-Lagos M., Annaratone L., Osella-Abate S., Metovic J., Mano M.P., Bertero L., Cassoni P., Sapino A., Castellano I. The role of the AR/ER ratio in ER-positive breast cancer patients in Endocrine // *Endocr Relat Cancer.* – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 163–172.
20. Kono M., Fujii T., Lim B., Karuturi M.S., Tripathy D., Ueno N.T. Androgen Receptor Function and Androgen Receptor-Targeted Therapies in Breast Cancer: A Review // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3, № 9. – P. 1266–1273.
21. Cochran D.R., Bernales S., Jacobsen B.M., Cittelly D.M., Howe E.N., D'Amato N.C., Spoelstra N.S., Edgerton S.M., Jean A., Guerrero J., Gómez F., Medicherla S., Alfaro I.E., McCullagh E., Jedlicka P., Torkko K.C., Thor A.D., Elias A.D., Protter A.A., Richer J.K. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res BCR.* – 2014. – Vol. 16, R 7.
22. Amicis F. D., Thirugnansampanthan J., Cui Y., Selever J., Beyer A., Parra I., Weigel N.L., Herynk M.H., Tsimelzon A., Lewis M.T., Chamness G.C., Hilsenbeck S.G., Andò S., Fuqua S.A. Androgen receptor overexpression induces tamoxifen resistance in human breast cancer cells // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. – Vol. 121, № 1. – P. 1–11.

23. K. Kensler, M. Regan, Heng Y.J., Baker G.M., Pyle M.E., Schnitt S.J., Hazra A., Kammler R., Thürlimann B., Colleoni M., Viale G., Brown M., Tamimi R.M. Breast Cancer Research 2019. Prognostic and predictive value of androgen receptor expression in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer: results from the Breast International Group Trial 1-98. *Breast Cancer Res.* – 2019. – Vol. 21, № 1. – Article. 30.
24. Naderi A., Hughes-Davies L. A functionally significant cross-talk between androgen receptor and ErbB2 pathways in estrogen receptor negative breast cancer // *Neoplasia.* – 2008. – Vol. 10, № 6. – P. 542–8.
25. He L., Du Z., Xiong X., Ma H., Zhu Z., Gao H., Cao J., Li T., Li H., Yang K., Chen G., Richer J.K., Gu H. Targeting Androgen Receptor in Treating HER2 Positive Breast Cancer // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – Article. 14584.
26. Agoff S.N., Swanson P.E., Linden H., Hawes S.E., Lawton T.J. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations // *Am J Clin Pathol.* – 2003. – Vol. 120, № 5. – P. 725–31.
27. Riva C., Dainese E., Caprara G., Rocca P.C., Massarelli G., Tot T., Capella C., Eusebi V. Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma // *Virchows Arch.* – 2005. – Vol. 44, № 4. – P. 695–700.
28. Luo X., Shi Y.X., Li Z.M., Jiang W.Q. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer.* – 2010. – Vol. 29, № 6. – P. 585–90.
29. Hu X.Q., Chen W.L., Ma H.G., Jiang K. Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 37. – P. 56364–56374.
30. Bronte G., Bravaccini S., Ravaioli S., Puccetti M., Scarpi E., Andreis D., Tumedei M.M., Sarti S., Ceconetto L., Pietri E., De Simone V., Maltoni R., Bonafè M., Amadori D., Rocca A. Androgen receptor expression in breast cancer: what differences between primary tumor and metastases // *Transl Oncol.* – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 950–956.
31. Kraby M.R., Valla M., Opdahl S., Haugen O.A., Sawicka J.E., Engstrom M.J., Bofin A.M. The prognostic value of androgen receptors in breast cancer subtypes // *Breast Cancer Res Treat.* – 2018. – Vol. 172, № 2. – P. 283–296.
32. Gucaalp A., Tolaney S., Isakoff S.J., et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC 011) Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19, № 19. – P. 5505–12.
33. O'Shaughnessy J., Campone M., Brain E., Neven P., Hayes D., Bondarenko I., Griffin T.W., Martin J., De Porre P., Kheoh T., Yu M.K., Peng W., Johnston S. Randomized phase 2 study of abiraterone acetate (AA) with or without exemestane (E) in postmenopausal patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER+) metastatic breast cancer (MBC) // *Annals of Oncology.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 106–113.
34. Kumar V., Yu J., Phan V., Tudor I.C., Peterson A., Uppal H. Androgen receptor immunohistochemistry as a companion diagnostic approach to predict clinical response to enzalutamide in triple-negative breast cancer // *JCO Precis Oncol.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1–19.
35. Manning-Geist B.L., Gordhandas S.B., Giri D.D., Iasonos A., Zhou Q., Girshman J., O'Ceirbaill R.E., Zamarin D., Lichtman S.M., Sabbatini P.J., Tew W.P., Li K., McDonnell A.S., Aviki E.M., Chbi D.S., Aghajanian C.A., Grisham R.N. Results from a phase 2 study of enzalutamide (enza), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer [ASCO abstract 1003] // *Gynecol Oncol.* – 2022. – Vol. 164, № 1. – P. 12–17.
36. Krop I., Abramson V., Colleoni M., Traina T., Holmes F., Garcia-Estevez L., Hart L., Awada A., Zamagni C., Morris P.G., Schwartzberg L., Chan S., Gucaalp A., Biganzoli L., Steinberg J., Sica L., Trudeau M., Markova D., Tarazi J., Zhu Z., O'Brien T., Kelly C.M., Winer E., Yardley D.A. Results from a randomized placebo-controlled phase 2 trial evaluating exemestane ± enzalutamide in patients with hormone receptor-positive breast cancer // *Clin Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26, № 23. – P. 6149–6157.
37. Sang M., Meng L., Ma C., Liu S., Sang M., Chang S., Liu F., Lian Y., Geng C. Effect of AR antagonist combined with PARP1 inhibitor on sporadic triple-negative breast cancer bearing AR expression and methylation-mediated BRCA1 dysfunction // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – Vol. 11. – P. 169–177.

## References

1. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2020 year (morbidity and mortality). M., «P. Herzen Moscow Oncology Research Institute» – branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2021. (In Russ.)].
2. Basile, D., Cinausero, M., Iacono, D., Pelizzari G., Bonotto M., Vitale M.G., Gerratana L., Puglisi F. Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression. *Cancer Treat Rev.* 2017 Dec; 61: 15-22. Doi: 10.1016/j.ctrv.2017.09.006.
3. Jain A., Lam A., Vivanco I., Carey M.F., Reiter R.E. Identification of an androgen-dependent enhancer within the prostate stem cell antigen gene. *Mol Endocrinol* 2002 Oct; 16(10): 2323-37. Doi: 10.1210/me.2002-0004.
4. Langley E., Zhou Z.X., Wilson E.M. Evidence for an anti-parallel orientation of the ligand-activated human androgen receptor dimer. *J Biol Chem.* 1995 Dec 15; 270(50): 29983-90. Doi: 10.1074/jbc.270.50.29983.
5. Preece P.E., Wood R.A., Mackie C.R., Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: A pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Mar 20; 284(6319): 869-70. Doi: 10.1136/bmj.284.6319.869-a.
6. Venema C.M., Bense R.D., Steenbruggen T.G., Nienhuis H.H., Qiu S.Q., van Kruchten M., Brown M., Tamimi R.M., Hospers G.A.P., Schröder C.P., Febrmann R.S.N., de Vries E.G.E. Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor. *Pharmacol Ther.* 2019 Aug; 200: 135-147. Doi:10.1016/j.pharmthera.2019.05.005.

7. Gonzalez L.O., Corte M.D., Vazquez J., Junquera S., Sanchez R., Alvarez A.C., Rodriguez J.C., Lamelas M.L., Vizoso F.J. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological characteristics of the tumors, prognosis, and expression of metalloproteases and their inhibitors. *BMC Cancer*. 2008 May 28; 8: 149. Doi: 10.1186/1471-2407-8-149.
8. Rampurwala M., Wisinski K., O'Regan R. Role of the Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016 Mar; 14(3): 186-93. Corpus ID: 28994328.
9. Fioretti F.M., Sita-Lumsden A., Bevan C.L., Brooke G.N. Revisiting the role of the androgen receptor in breast cancer. *J Mol Endocrinol* 2014; 52: R257-65. Doi:10.1530/JME-14-0030.
10. Gooden M.J.M., de Bock G.H., Leffers N., et al. The prognostic influence of tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011; 105(1): 93-103. Doi:10.1038/bjc.2011.189.
11. Collins L.C., Cole K.S., Marotti J.D., Hu R., Schnitt S.J., Tamimi R.M. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the nurses' health study. *Mod Pathol* 2011 Jul; 24(7): 924-31. Doi: 10.1038/modpathol.2011.
12. Tsang J.Y., Ni Y.B., Chan S.K., Shao M.M., Law B.K., Tan P.H., Tse G.M. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul; 21(7): 2218-28. Doi:10.1245/s10434-014-3629-2.
13. Elebro K., Borgquist S., Simonsson M., Markkula A., Jirström K., Ingvar C., Rose C., Jernström H. Combined Androgen and Estrogen Receptor Status in Breast Cancer: Treatment Prediction and Prognosis in a Population-Based Prospective Cohort. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015; 21: 3640-50. Doi:10.1158/10780432.CCR-14-2564;
14. Castellano I., Allia E., Accortanzo V., Vandone A.M., Chiusa L., Arisio R., Durando A., Donadio M., Bussolati G., Coates A.S., Viale G., Sapino A. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 607-17. Doi:10.1007/s10549-010-0761-y.
15. Peters, K. M., Edwards S.L., Nair S.S., French J.D., Bailey P.J., Salkield K., Stein S., Wagner S., Francis G.D., Clark S.J., Brown M.A. Androgen receptor expression predicts breast cancer survival: the role of genetic and epigenetic events. *BMC Cancer*. 2012 Apr 2; 12: 132. Doi: 10.1186/1471-2407-12-132.
16. Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K., Marotti J.D., Hankinson S.E., Colditz G.A., Tamimi R.M. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr; 17(7): 1867-74. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2021.
17. Obeidat F.N., Abram M., Al-Khader A., Mbaideen S.A., Hassan H., Altarawneh B., Battab K. Expression of androgen receptor in invasive ductal breast carcinomas: a clinicopathological study from Jordan. *Ann Saudi Med*. 2018 Sep-Oct; 38(5): 326-335. Doi: 10.5144/0256-4947.2018.326;
18. Loibl S., Mülleret B., von Minckwitz G., Schwabe M., Roller M., Darb-Esfabani S., Ataseven B., du Bois A., Fissler-Eckhoff A., Gerber B., Kulmer U., Alles J.U., Mehta K., Denkert C. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Nov; 130(2): 477-87. Doi: 10.1007/s10549-011-1715-8.
19. Rangel N., Rondon-Lagos M., Annaratone L., Rangel N., Rondon-Lagos M., Annaratone L., Osella-Abate S., Metovic J., Mano M.P., Bertero L., Cassoni P., Sapino A., Castellano I. The role of the AR/ER ratio in ER-positive breast cancer patients in Endocrine. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Mar; 25(3): 163-172. Doi: 10.1530/ERC-17-0417.
20. Kono M., Fujii T., Lim B., Karuturi M.S., Tripathy D., Ueno N.T. Androgen Receptor Function and Androgen Receptor-Targeted Therapies in Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1; 3(9): 1266-1273. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4975.
21. Cochran D.R., Bernales S., Jacobsen B.M., Cittelly D.M., Howe E.N., D'Amato N.C., Spoelstra N.S., Edgerton S.M., Jean A., Guerrero J., Gómez F., Medicherla S., Alfaro I.E., McCullagh E., Jedlicka P., Torkko K.C., Thor A.D., Elias A.D., Protter A.A., Richer J.K. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res BCR* 2014; 16: R7. Doi:10.1186/bcr3599.
22. Amicis F.D., Thirugnansampanthan J., Cui Y., Selever J., Beyer A., Parra I., Weigel N.L., Herynk M.H., Tsimelzon A., Lewis M.T., Chamness G.C., Hilsenbeck S.G., Andò S., Fuqua S.A. Androgen receptor overexpression induces tamoxifen resistance in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 May; 121(1): 1-11. Doi: 10.1007/s10549-009-0436-8.
23. Kensler K., Regan M., Heng Y.J., Baker G.M., Pyle M.E., Schnitt S.J., Hazra A., Kammler R., Thürlimann B., Colleoni M., Viale G., Brown M., Tamimi R.M. Breast Cancer Research 2019. Prognostic and predictive value of androgen receptor expression in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer: results from the Breast International Group Trial 1-98. *Breast Cancer Res*. 2019 Feb 22; 21(1): 30. Doi: 10.1186/s13058-019-1118-z.
24. Naderi A., Hughes-Davies L. A functionally significant cross-talk between androgen receptor and ErbB2 pathways in estrogen receptor negative breast cancer. *Neoplasia*. 2008 Jun; 10(6): 542-8. Doi: 10.1593/neo.08274.
25. He L., Du Z., Xiong X., Ma H., Zhu Z., Gao H., Cao J., Li T., Li H., Yang K., Chen G., Richer J.K., Gu H. Targeting Androgen Receptor in Treating HER2 Positive Breast Cancer. *Sci Rep*. 2017 Nov 6; 7(1):14584. Doi: 10.1038/s41598-017-14607-2.
26. Agoff S.N., Swanson P.E., Linden H., Hawes S.E., Lawton T.J. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am J Clin Pathol*. 2003 Nov; 120(5): 725-31. Doi: 10.1309/42F0-0D0D-JD0J-5EDT.

27. Riva C., Dainese E., Caprara G., Rocca P.C., Massarelli G., Tot T., Capella C., Eusebi V. Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma. *Virchows Arch.* 2005 Oct; 447(4): 695-700. Doi: 10.1007/s00428-005-0003-6.
28. Luo X., Shi Y.X., Li Z.M., Jiang W.Q. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer.* 2010 Jun; 29(6): 585-90. Doi: 10.5732/cjc.009.10673.
29. Hu X.Q., Chen W.L., Ma H.G., Jiang K. Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer, *Oncotarget.* 2017 Apr 7; 8(34): 56364-56374. Doi: 10.18632/oncotarget.16913.
30. Bronte G., Bravaccini S., Ravaioli S., Puccetti M., Scarpi E., Andreis D., Tumedei M.M., Sarti S., Ceconetto L., Pietri E., De Simone V., Maltoni R., Bonafè M., Amadori D., Rocca A. Androgen receptor expression in breast cancer: what differences between primary tumor and metastases. *Transl Oncol.* 2018 Aug; 11(4): 950-956. Doi: 10.1016/j.tranon.2018.05.006.
31. Kraby M.R., Valla M., Opdahl S., Haugen O.A., Sawicka J.E., Engstrom M.J., Bofin A.M. The prognostic value of androgen receptors in breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Nov; 172(2): 283-296. Doi: 10.1007/s10549-018-4904-x.
32. Gucaip A., Tolaney S., Isakoff S.J., et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC 011) Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Oct 1; 19(19): 5505-12. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327.
33. O'Shaughnessy J., Campone M., Brain E., Neven P., Hayes D., Bondarenko I., Griffin T.W., Martin J., De Porre P., Kheoh T., Yu M.K., Peng W., Johnston S. Randomized phase 2 study of abiraterone acetate (AA) with or without exemestane (E) in postmenopausal patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER+) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol.* 2016 Jan; 27(1): 106-13. doi: 10.1093/annonc/mdv487.
34. Kumar V., Yu J., Phan V., Tudor I.C., Peterson A., Uppal H. Androgen receptor immunohistochemistry as a companion diagnostic approach to predict clinical response to enzalutamide in triple-negative breast cancer. *JCO Precis Oncol.* 2017 Nov; 1: 1-19. Doi: 10.1200/PO.17.00075.
35. Manning-Geist B.L., Gordhandas S.B., Giri D.D., Iasonos A., Zhou Q., Girshman J., O'Cearbhaill R.E., Zamarin D., Lichtman S.M., Sabbatini P.J., Tew W.P., Li K., McDonnell A.S., Aviki E.M., Chi D.S., Agbajanian C.A., Grisham R.N. Results from a phase 2 study of enzalutamide (enza), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer [ASCO abstract 1003]. *Gynecol Oncol.* 2022 Jan; 164(1): 12-17. Doi: 10.1016/j.ygyno.2021.10.087.
36. Krop I., Abramson V., Colleoni M., Traina T., Holmes F., Garcia-Estevez L., Hart L., Awada A., Zamagni C., Morris P.G., Schwartzberg L., Chan S., Gucaip A., Biganzoli L., Steinberg J., Sica L., Trudeau M., Markova D., Tarazi J., Zhu Z., O'Brien T., Kelly C.M., Winer E., Yardley D.A. Results from a randomized placebo-controlled phase 2 trial evaluating exemestane ± enzalutamide in patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 Dec 1; 26(23): 6149-6157. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1693.
37. Sang M., Meng L., Ma C., Liu S., Sang M., Chang S., Liu F., Lian Y., Geng C. Effect of AR antagonist combined with PARP1 inhibitor on sporadic triple-negative breast cancer bearing AR expression and methylation-mediated BRCA1 dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2019 Mar; 111: 169-177. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.136.