

Рябчиков Д.А.¹, Воротников И.К.¹, Чхиквадзе Н.В.¹, Титов К.С.², Красноруцкий А.В.¹

РОЛЬ АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

В статье представлен обзор источников литературы, посвященных определению андрогенных рецепторов при различных молекулярных подтипах рака молочной железы. В обзоре рассмотрена роль андрогенных рецепторов в изучении прогноза заболевания и поиск дополнительных подходов к лечению рака молочной железы, в особенности при базальноподобном подтипе.

Ключевые слова: обзор; рак молочной железы; молекулярные подтипы; андрогеновые рецепторы; таргетная терапия.

Для цитирования: Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Чхиквадзе Н.В., Титов К.С., Красноруцкий А.В. Роль андрогеновых рецепторов в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (4): 220–224. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-220-224.

Для корреспонденции: Рябчиков Денис Анатольевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 5 НИИ клинической онкологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, E-mail: dr.denisr@mail.ru.

Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Chkhikvadze N.V., Titov K.S., Krasnorutsky A.V.

ROLE OF ANDROGEN RECEPTORS IN VARIOUS MOLECULAR SUBTYPES OF BREAST CANCER

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 119121, Russian Federation

The article presents a literature review on the determination of androgen receptors in different molecular subtypes of breast cancer. The review considers the role of androgen receptors in the study of the prognosis of the disease and the search for additional approaches to the treatment of breast cancer especially for basal like subtypes.

Key words: review; breast cancer; molecular subtypes; androgen receptors; targeted therapy.

For citation: Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Chkhikvadze N.V., Titov K.S., Krasnorutsky A.V. Role of androgen receptors in various molecular subtypes of breast cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(4): 220–224. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-220-224.

For correspondence: Denis A. Ryabchikov, MD, PhD, senior researcher of the Department of breast cancer surgery No 5 of the Research Institute of Clinical Oncology; Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: dr.denisr@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 28 March 2016
Accepted 21 April 2016

В онкологической заболеваемости женщин в России рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным. Ежегодно в мире выявляется не менее 1,3 млн новых случаев РМЖ. Заболеваемость РМЖ в Европе составляет 50–105, а смертность 20,6 случая на 100 тыс. женщин в год. Так, в 2011 г. в России диагностировано более 54 000 случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве – 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1 на 100 тыс. женщин [1, 2]. В Соединенных Штатах Америки в 2013 г. приблизительно 232 340 вновь выявленных случаев и 39 620 случаев смерти [3]. Анализируя отечественную и зарубежную литературу, мы обратили внимание на повышенный интерес к изучению андрогеновых рецепторов (АР) при различных молекулярных подтипах РМЖ. В литературе мы не нашли единого мнения о роли уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей в развитии РМЖ. Вместе с тем множество публикаций

об АР, их прекурсорах и метаболитах в биологических жидкостях указывают на необходимость исследования наличия АР в клетках РМЖ с помощью молекулярно-биологических методов, в том числе иммуногистохимических (ИГХ). Многочисленные исследования в зарубежной литературе о значимости положительной экспрессии АР весьма противоречивы, однако преобладает мнение, что пациентки с опухолями, положительными к АР, характеризуются лучшим прогнозом заболевания. В клиническом плане наибольший интерес может представлять изучение таргетной терапии в отношении АР РМЖ. Это дает повод для необходимости дальнейшего изучения АР в различных биологических подтипах РМЖ не только при трижды негативном (ТН) РМЖ, но и при люминальных подтипах.

Андрогены (др.-греч. ἀνδρός, *gen. sing. om* ἀνήρ – мужчина и γένος – происхождение) – общее собирательное название группы стероидных мужских по-

ловых гормонов, производимых половыми железами (семенниками у мужчин и яичниками у женщин) и корой надпочечников и обладающих свойством в определенных концентрациях вызывать андрогенез, вирилизацию организма – развитие мужских вторичных половых признаков – у обоих полов. К андрогенам относятся следующие гормоны:

- Тестостерон
- Дигидротестостерон
- Андростерон
- Андростендион
- Андростендиол.

Физиологические свойства андрогенов. Андрогены оказывают сильное анаболическое и антикатаболическое действие, повышают синтез белков и тормозят их распад. Повышают утилизацию глюкозы клетками за счет повышения активности гексокиназы и других гликолитических ферментов. Понижают уровень глюкозы в крови. Увеличивают мышечную массу и силу. Способствуют снижению общего количества подкожного жира и уменьшению жировой массы по отношению к мышечной массе, но могут увеличить отложения жира по мужскому типу (на животе) при одновременном уменьшении отложений жира в типично женских местах (ягодицы и бедра, грудь). Понижают уровни холестерина и липидов в крови, тормозят развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, но в меньшей степени, чем эстрогены (отчасти именно поэтому у мужчин продолжительность жизни меньше и сердечно-сосудистые заболевания встречаются чаще и развиваются в более молодом возрасте, чем у женщин). Повышенное содержание половых гормонов приводит к уменьшению продолжительности жизни организма, увеличивая его износ [4].

Итак, из источников литературы, собранных нами, АР экспрессируются в 10–90% всех случаев РМЖ и относятся к наиболее часто экспрессируемым ядерным рецепторам [4–7]. По данным различных авторов мы обнаружили, что люминальные подтипы с ЭР⁺ и ПР⁺ (ЭР – эстрогеновые рецепторы; ПР – прогестероновые рецепторы) опухолей экспрессируют АР в пределах от 9 до 50% [4, 8–10] и чаще это более выражено в ЭР⁺-опухолях с апокриновой дифференцировкой [4, 11]. Что касается нелюминальных подтипов, то АР экспрессируется в 10–45% в базальноподобном подтипе, при этом прогностическая ценность экспрессии АР в этом подтипе РМЖ пока неясна, хотя некоторые авторы указывают на уменьшение смертности и лучший прогноз [4, 12–14, 15].

V. Panet-Raymond и соавт. [15] в люминальном подтипе ЭР⁺-опухолей обнаружили, что экспрессия АР была ассоциирована с низким pT, низкой степенью злокачественности и ПР⁺ и соответственно благоприятным прогнозом. Авторы пришли к выводу, что позитивный эффект положительной экспрессии АР мог быть результатом подавления АР сигнальных путей ЭР.

Примерно такие же выводы были сделаны японскими исследователями Е. Tokunaga и соавт. [16], которые изучали экспрессию АР у больных люминальным РМЖ. Они анализировали уровень экспрессии АР у 250 больных инвазивным РМЖ ИГХ-способом и сопоставляли с клинико-морфологическими характеристиками больных. Экспрессия АР была выше у ЭР-положительных больных, чем в ЭР-

отрицательных ($p < 0,0001$), и эта цифра увеличивалась с возрастом в ЭР-положительных случаях. У пациентов старше 51 года высокий уровень экспрессии АР достоверно коррелировал с лучшим прогнозом, и это было незначительным у пациентов 50 лет и моложе. Авторы пришли к выводу, что выраженная экспрессия АР дает хороший прогноз у больных с ЭР-положительным РМЖ. Это является более специфическим для постменопаузальных больных РМЖ.

Очень интересные данные, на наш взгляд, были получены G. Pristauz и соавт. [17]. Оказалось, что для ЭР-, ПР- и АР-положительных опухолей наряду с 30% порогом для ИГХ-оценки HER2 среди 325 пациентов с инвазивным раком был 21 (6,5%) случай только АР-положительного рака и 33% АР- и HER2-положительных. Интересно, что даже среди BRCA1-мутантного РМЖ приблизительно каждая пятая опухоль, которая экспрессировала ЭР и ПР, экспрессировала АР.

H. Shen и соавт. [18] опубликовали данные о роли маркера Lin28A и экспрессии АР в ЭР/HER2⁺-РМЖ. Экспрессию Lin28A и АР изучали в формалинфиксированных и парафиновых препаратах у 305 больных с ЭР/HER2⁺-РМЖ. Анализ проводили иммуногистохимически и с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания. Влияние экспрессии Lin28A и АР на прогноз пациентов проанализировано с помощью метода Каплана–Мейера, однофакторным и многофакторным анализом. Экспрессия Lin28A и АР была выявлена в 240 (78,7 %) случаях из 305. Lin28A был, как правило, выше у ЭР-положительных пациентов (75,0%). Lin28A и АР были совместно более выражены (Lin28A⁺/ЭР⁺) и достоверно коррелировали с высокой степенью злокачественности опухоли (G3) ($p = 0,023$) и с высоким индексом Ki-67 ($p = 0,020$). Однофакторный анализ выявил, что экспрессия Lin28A⁺/ЭР⁺ была связана с неблагоприятными общей выживаемостью (ОВ) ($p = 0,049$) и безрецидивной выживаемостью (БРВ) ($p = 0,019$). Анализ Каплана–Мейера показал, что при Lin28A⁺/ЭР⁺ наблюдается снижение показателей БРВ по сравнению с Lin28A⁺/АР⁺ ($p = 0,043$) и Lin28A⁺/АР⁺-пациентами ($p = 0,019$). Многомерная модель Кокса показала, что Lin28A и АР чаще экспрессируются в ЭР/HER2⁺-РМЖ и коррелируют с плохим прогнозом. Z. Wenhui и соавт. [19] оценивали экспрессию АР наряду с другими ИГХ-показателями в прогнозе РМЖ у мужчин. Было установлено, что высокая экспрессия АР не коррелирует со стадией заболевания, гистологическим типом опухоли, HER2-статусом и статусом других половых гормонов, но коррелировала с метастазами в лимфатических узлах ($p = 0,032$). У пациентов с АР-положительными опухолями 5-летняя ОВ и 5-летняя БРВ были значительно короче ($p = 0,045$ и $p = 0,026$ соответственно), чем у АР-отрицательных пациентов. Напротив, у больных, получавших терапию тамоксифеном, у АР-отрицательных пациентов авторами был зафиксирован более высокий клинический эффект, чем у АР-положительных пациентов ($p = 0,025$). M. Lin Fde и соавт. [20] изучали экспрессию эстрогенных и андрогенных рецепторов при HER2-положительном РМЖ и их влияние на пролиферативную активность опухоли. Ими было исследовано 102 образца РМЖ. ИГХ-методом анализировались ЭР, ПР и Ki-67, АР. Все случаи были разделены на 3 группы: АР/ЭР-положительные (48 случаев), АР-положительные/ЭР-отрицательные (41 слу-

чай) и АР/ЭР-отрицательные (13 случаев). Количество АР-положительных опухолей составило 89 (85,6%) из 102 карцином. АР-положительные опухоли были связаны с более высокой частотой ЭР- и ПР-рецепторами и низкой пролиферативной активностью, определяемой по экспрессии Ki-67. АР-отрицательные карциномы имели более высокую пролиферативную активность. В группе больных с АР⁺/ЭР-карциномами наблюдалась наиболее высокая частота апокринных опухолей. Авторы считают, что результаты исследования позволяют предположить, что совместная экспрессия АР и ЭР может обеспечить более хороший прогноз у больных с HER2-положительным раком. Кроме того, отсутствие обоих рецепторов стероидных гормонов характеризует наиболее агрессивный фенотип. Нашими коллегами из Китая (Qi J. и соавт. [21]) была рассмотрена взаимосвязь молекулярных подтипов с АР. Ими были изучены препараты 980 женщин, больных инвазивным РМЖ различных молекулярных подтипов. Было обнаружено, что АР были выражены чаще (77%), чем ЭР (61%) и ПР (60%) в карциномах молочной железы; положительные АР коррелируют с ЭР и ПР ($p < 0,0001$), небольшим размером опухоли ($p = 0,0324$) и низким индексом Ki-67 ($p = 0,0013$); АР⁺ найдены в 65% ЭР-отрицательных опухолей; экспрессия АР была выше в ЭР-положительных подтипах (в Люминал, Люминал В и подтипах с HER2; 80–86%) и ниже в ЭР-отрицательных подтипах (гиперэкспрессия HER2, TN и TN EFGR-положительные подтипы; 52–66%), более 50% TN-опухолей, экспрессирующих АР [21]. А. Agrawal и соавт. [22] в последних исследованиях 2015 г. также рассматривали роль АР в люминальных подтипах. Они оценивали экспрессию АР у 96 больных инвазивным РМЖ, преимущественно ЭР-положительных. Ими была получена следующая корреляция с несколькими клинико-патологическими параметрами: гистологическим типом, размером опухоли, состоянием лимфатических узлов, ПР, степенью злокачественности и человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (гиперэкспрессия HER2), и они оценивали связь этих параметров с 10-летней выживаемостью с использованием однофакторного и многофакторного анализа. Экспрессия АР была продемонстрирована у 43,7% больных. АР были достоверно связаны с высокодифференцированными опухолями, высокой степенью злокачественности и статусом HER2. Также полученные данные свидетельствовали о том, что экспрессия АР не является независимым прогностическим фактором, связанным с 10-летней выживаемостью у ЭР-положительных пациентов, но может дать важную дополнительную информацию о прогнозе и стать перспективным объектом для таргетной терапии. Недавние исследования ученых из Гон-Конга J. Tsang и соавт. [23] продемонстрировали роль АР как при люминальных, так и при нелюминальных подтипах на большой когорте пациентов. Оказалось, что АР экспрессировались у пациентов с ЭР⁺ (57,8%) чаще, чем с ЭР⁻ (24,7%) опухолями. В ЭР⁺-случаях положительные АР коррелировали с низкой стадией ($p < 0,001$). Это был независимый прогностический фактор для большей БРВ, в основном в группе с гиперэкспрессией HER2⁺-люминальным раком. В ЭР РМЖ экспрессия АР была более выражена в базальноподобном подтипе,

и в особенности в апокринной форме рака. Еще одно исследование, продемонстрировавшее роль АР в люминальном РМЖ, было проведено итальянскими исследователями I. Castellano и соавт. [24]. Они оценивали прогностическое значение экспрессии АР у больных с ЭР-положительным РМЖ, получавших эндокринную терапию с добавлением химиотерапии или без нее. Изучались препараты 953 пациентов с ЭР-положительным РМЖ, леченных в период между 1998 и 2003 гг. АР-экспрессия определялась с помощью ИГХ. Использовались статистический метод Каплана–Мейера, logrank-тест и многомерная модель Кокса. Положительная экспрессия АР была выявлена в 609 (70,9%) случаях. Полученные данные свидетельствовали о том, что положительная экспрессия АР является важным маркером хорошего прогноза ($p < 0,001$). Это было особенно заметно в группе пациентов, получающих химиоэндокринную терапию. Большее внимание авторов было уделено люминальному В-подтипу РМЖ, который может быть выбран для проведения химиотерапии из-за его более агрессивного иммунофенотипа. Было статистически доказано, что положительные АР являются независимым прогностическим фактором благоприятного прогноза для люминального В-подтипа РМЖ.

В последнем десятилетии в литературе все больше данных о попытках применения антиандрогенной таргетной терапии при РМЖ. Так, в исследовании A. Gucalp и соавт. [25], которые изучали использование во II фазе бикалутамида у 424 пациентов с экспрессией АР, но с ЭР⁻/ПР⁻ и N⁺, АР были выражены у 12% больных. Эффект от терапии наблюдался у 19% больных, получавших бикалутамид [4, 26]. F. Caiazza и соавт. [29] оценивали ингибитор АР энзалутамид при различных молекулярных подтипах РМЖ. В анализ вошли пациентки ($n = 2091$), у которых была выявлена взаимосвязь между экспрессией АР и низкой ОВ. Был сделан вывод, что таргетная терапия, как, например, энзалутамидом, может обеспечить альтернативную стратегию лечения для больных с ЭР-положительными опухолями [27–29].

A. Zhu и соавт. [32] изучали *in vivo* пролиферативный эффект ингибирования АР в мезенхимальных стволовых клетках РМЖ и тоже пришли к выводу, что действие бикалутамида в ЭР/АР-положительных опухолях имеет позитивный эффект, предполагая, что ингибирование АР может быть потенциальным терапевтическим подходом для АР-положительных больных. Немецкие исследователи M. von Wahlde и соавт. [33] из университетского госпиталя Münster также установили, что препарат дутастерид может выступать в качестве комбинаторных вариантов лечения помимо стандартной химиотерапии в высокоагрессивных молекулярных подтипах РМЖ.

Учитывая вышесказанное, создается впечатление, что изучение АР в опухолевой ткани у пациентов с РМЖ является перспективным направлением не только в изучении прогноза заболевания, но и поиска дополнительных подходов к лечению РМЖ, и особенно при базальноподобном подтипе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е.М. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. *Маммология*. 2006; (1): 9–15.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010; 21 (2, прил. 1).
- Safarpour D., Tavassoli F.A. A targetable receptor-positive breast cancer subtype hidden among the triple-negative cancers. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139 (5): 612–7; doi: 10.5858/arpa.2014-0122-RA
- Крылов А.Ю., Крылов Ю.В. Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы). *Вестник Витебского государственного медицинского института*. 2015; 14 (5): 5–15.
- Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med. Sci. Monit.* 2000; 6 (2): 433–8.
- Liao D. J. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 80 (2): 175–89.
- Isola J. J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J. Pathol.* 1993; 170 (1): 31–5.
- Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K. et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (7): 1867–74.
- Moinfar F., Okcu M., Tsybrovskyy O., Regitnig P., Lax S., Weybora W. et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*. 2003; 98 (4): 703–11.
- Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K. et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int. J. Clin. Oncol.* 2001; 13 (5): 431–5.
- Niemeier L.A., Dabbs D.J., Beriwal S., Striebel J.M., Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod. Pathol.* 2010; 23 (2): 205–12.
- Robinson J.L., Macarthur S., Ross-Innes C.S., Tilley W.D., Neal D.E., Mills I.G., Carroll J.S. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1. *EMBO J.* 2011; 30 (15): 3019–27.
- Sutton L.M., Cao D., Sarode V., Molberg K.H., Torgbe K., Haley B., Peng Y. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 138 (4): 511–6.
- Tang D., Xu S., Zhang Q., Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med. Oncol.* 2012; 29 (2): 526–33.
- Panet-Raymond V., Gottlieb B., Beitel L.K., Pinsky L., Trifiro M.A. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000; 167 (1/2): 139–50.
- Tokunaga E., Hisamatsu Y., Taketani K., Yamashita N., Akiyoshi S., Okada S. et al. Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Med.* 2013; 2 (6): 763–73.
- Pristauz G., Petru E., Stacher E. et al. Androgen receptor expression in breast cancer patients tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Histopathology*. 2010; 57 (6): 877–84.
- Shen H., Yang Y., Zhao L., Yuan J., Niu Y. Lin28A and androgen receptor expression in ER-/Her2+ breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016; 156 (1): 135–47.
- Wenhui Z., Shuo L., Dabe T., Ying P., Zhipeng W., Lei Z. et al. Androgen receptor expression in male breast cancer predicts inferior outcome and poor response to tamoxifen treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171 (4): 527–33.
- Lin F. de M., Pincerat K.M., Bacchi C.E., Baracat E.C., Carvalho F.M. Coordinated expression of oestrogen and androgen receptors in HER2-positive breast carcinomas: impact on proliferative activity. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (1): 64–8.
- Qi J.P., Yang Y.L., Zhu H., Wang J., Jia Y., Liu N. et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 chinese breast cancer patients. *Breast Cancer (Auckl)*. 2012; (6): 1–8.
- Agrawal A., Ziolkowski P., Grzebieniak Z., Jelen M., Bobinski P., Agrawal S. Expression of androgen receptor in estrogen receptor-positive breast cancer. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2015; (30).
- 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; 21 (7): 2218–28.
- Castellano I., Allia E., Accortanzo V., Vandone A.M., Chiusa L., Arisio R. et al. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124 (3): 607–17.
- Gucalp A., Tolane S., Isakoff S.J., Ingle J.N., Liu M.C., Carey L.A. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5505–12.
- Kandil S., Westwell A.D., McGuigan C. 7-Substituted umbelliferone derivatives as androgen receptor antagonists for the potential treatment of prostate and breast cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016; (2).
- Cochrane D.R., Bernales S., Jacobsen B.M., Cittelly D.M., Howe E.N., D'Amato N.C. et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (1): 7.
- Barton V.N., D'Amato N.C., Gordon M.A., Lind H.T., Spoelstra N.S., Babbs B.L. et al. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (3): 769–78.
- Caiazza F., Murray A., Madden S.F., Synnott N.C., Ryan E.J., O'Donovan N. et al. Pre-clinical evaluation of the AR inhibitor enzalutamide in triple negative breast cancer cells. *Endocr. Relat. Cancer*. 2016; (1).
- Jongen L., Paridaens R., Floris G., Wildiers H., Neven P. Androgen deprivation by adrenal suppression using low-dose hydrocortisone for the treatment of breast carcinoma with apocrine features: a case report illustrating this new paradigm. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016; 155 (3): 603–7.
- Cochrane D.R., Bernales S., Jacobsen B.M., Cittelly D.M., Howe E.N., D'Amato N.C. et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (1): 7.
- Zhu A., Li Y., Song W., Xu Y., Yang F., Zhang W. et al. Antiproliferative effect of androgen receptor inhibition in mesenchymal stem-like triple-negative breast cancer. *Cell Physiol. Biochem.* 2016; 38 (3): 1003–14.
- von Wahlde M.K., Hülsewig C., Ruckert C., Götte M., Kiesel L., Bernemann C. The anti-androgen drug dutasteride renders triple negative breast cancer cells more sensitive to chemotherapy via inhibition of HIF-1 α /VEGF-signaling. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31 (2): 160–4.

REFERENCES

- Aksel' E.M. Malignant tumors of the breast: State of oncological care, morbidity and mortality. *Mammologiya*. 2006; (1): 9–15. (in Russian)
- Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2005. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2010; 21 (2; pril. 1). (in Russian)
- Safarpour D., Tavassoli F.A. A targetable receptor-positive breast cancer subtype hidden among the triple-negative cancers. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015; 139 (5): 612–7; doi: 10.5858/arpa.2014-0122-RA

4. Krylov A.Yu., Krylov Yu.V. Androgens and breast cancer (literature review). *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta*. 2015; 14 (5): 5–15. (in Russian)
5. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med. Sci. Monit.* 2000; 6 (2): 433–8.
6. Liao D. J. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 80 (2): 175–89.
7. Isola J. J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J. Pathol.* 1993; 170 (1): 31–5.
8. Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K. et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (7): 1867–74.
9. Moirfar F., Okcu M., Tsybrovsky O., Regitnig P., Lax S., Weybora W. et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*. 2003; 98 (4): 703–11.
10. Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K. et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int. J. Clin. Oncol.* 2001; 13 (5): 431–5.
11. Niemeier L.A., Dabbs D.J., Beriwal S., Striebel J.M., Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod. Pathol.* 2010; 23 (2): 205–12.
12. Robinson J.L., Macarthur S., Ross-Innes C.S., Tilley W.D., Neal D.E., Mills I.G., Carroll J.S. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1. *EMBO J.* 2011; 30 (15): 3019–27.
13. Sutton L.M., Cao D., Sarode V., Molberg K.H., Torgbe K., Haley B., Peng Y. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 138 (4): 511–6.
14. Tang D., Xu S., Zhang Q., Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med. Oncol.* 2012; 29 (2): 526–33.
15. Panet-Raymond V., Gottlieb B., Beitel L.K., Pinsky L., Trifiro M.A. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000; 167 (1/2): 139–50.
16. Tokunaga E., Hisamatsu Y., Taketani K., Yamashita N., Akiyoshi S., Okada S. et al. Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Med.* 2013; 2 (6): 763–73.
17. Pristauz G., Petru E., Stacher E. et al. Androgen receptor expression in breast cancer patients tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Histopathology*. 2010; 57 (6): 877–84.
18. Shen H., Yang Y., Zhao L., Yuan J., Niu Y. Lin28A and androgen receptor expression in ER-/Her2+ breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016; 156 (1): 135–47.
19. Wenhui Z., Shuo L., Dabe T., Ying P., Zhipeng W., Lei Z. et al. Androgen receptor expression in male breast cancer predicts inferior outcome and poor response to tamoxifen treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171 (4): 527–33.
20. Lin F. de M., Pincerato K.M., Bacchi C.E., Baracat E.C., Carvalho F.M. Coordinated expression of oestrogen and androgen receptors in HER2-positive breast carcinomas: impact on proliferative activity. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (1): 64–8.
21. Qi J.P., Yang Y.L., Zhu H., Wang J., Jia Y., Liu N. et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 chinese breast cancer patients. *Breast Cancer (Auckl)*. 2012; (6): 1–8.
22. Agrawal A., Ziolkowski P., Grzebieniak Z., Jelen M., Bobinski P., Agrawal S. Expression of androgen receptor in estrogen receptor-positive breast cancer. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2015; (30).
23. 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; 21 (7): 2218–28.
24. Castellano I., Allia E., Accortanzo V., Vandone A.M., Chiusa L., Arisio R. et al. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010; 124 (3): 607–17.
25. Gucalp A., Tolane S., Isakoff S.J., Ingle J.N., Liu M.C., Carey L.A. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5505–12.
26. Kandil S., Westwell A.D., McGuigan C. 7-Substituted umbelliferone derivatives as androgen receptor antagonists for the potential treatment of prostate and breast cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016; (2).
27. Cochrane D.R., Bernales S., Jacobsen B.M., Cittelly D.M., Howe E.N., D'Amato N.C. et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (1): 7.
28. Barton V.N., D'Amato N.C., Gordon M.A., Lind H.T., Spoelstra N.S., Babbs B.L. et al. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (3): 769–78.
29. Caiazza F., Murray A., Madden S.F., Synnott N.C., Ryan E.J., O'Donovan N. et al. Pre-clinical evaluation of the AR inhibitor enzalutamide in triple negative breast cancer cells. *Endocr. Relat. Cancer*. 2016; (1).
30. Jongen L., Paridaens R., Floris G., Wildiers H., Neven P. Androgen deprivation by adrenal suppression using low-dose hydrocortisone for the treatment of breast carcinoma with apocrine features: a case report illustrating this new paradigm. *Breast Cancer Res. Treat.* 2016; 155 (3): 603–7.
31. Cochrane D.R., Bernales S., Jacobsen B.M., Cittelly D.M., Howe E.N., D'Amato N.C. et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (1): 7.
32. Zhu A., Li Y., Song W., Xu Y., Yang F., Zhang W. et al. Antiproliferative effect of androgen receptor inhibition in mesenchymal stem-like triple-negative breast cancer. *Cell Physiol. Biochem.* 2016; 38 (3): 1003–14.
33. von Wahlde M.K., Hülsewig C., Ruckert C., Götte M., Kiesel L., Bernemann C. The anti-androgen drug dutasteride renders triple negative breast cancer cells more sensitive to chemotherapy via inhibition of HIF-1 α /VEGF-signaling. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31 (2): 160–4.

Поступила 28.03.16
Принята к печати 21.04.16