

ЖИЛЬЦОВА Е. К., ИВАНОВА О. А., КРИВОРОТКО П. В., ИВАНОВ В. Г., ЦЫРЛИНА Е. В., ДАШЯН Г. А.,  
ТАБАГУА Т. Т., НИКОЛАЕВ К. С., ГИГОЛАЕВА Л. П., СЕМИГЛАЗОВ В. Ф.  
ZILTSOVA E. K., IVANOVA O. A., KRIVOROTKO P. V., IVANOV V. G., CYRLINA E. V., DASHYAN G. A., TABAGUA T. T.,  
NIKOLAEV K. S., GIGOLAEVA L. P., SEMIGLAZOV V. F.

## Может ли блокировка андрогенных рецепторов стать основой нового способа лечения трижды негативного рака молочной железы?

Can the androgen receptor blocking become the basis of a new method of treatment of triple negative breast cancer?

**Цитирование:** Ziltsova E. K., Ivanova O. A., Krivorotko P. V., Ivanov V. G., Cyrlina E. V. et al. Can the androgen receptor blocking become the basis of a new method of treatment of triple negative breast cancer? *Malignant Tumours* 2017; 1: 18–25

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2017–1–18–25

### Резюме

Трижды негативный рак молочной железы (ТНМЖ) составляет примерно 15%–20% от всех диагностированных случаев рака молочной железы и характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР), рецепторов прогестерона (ПР), а также отсутствием экспрессии белка человеческого эпидермального фактора роста (HER2) белка. Гетерогенность трижды негативного рака молочной железы является основным препятствием в лечении данного подтипа опухоли. Хотя рецепторы эстрогенов (ЭР) и рецептор человеческого эпидермального фактора роста (HER2) являются основными терапевтическими мишенями при раке молочной железы, рецептор андрогена (AR) в последнее время получил развитие в качестве молекулярной мишени в лечении опухолей, резистентных к стандартным способам лечения.

### Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) represents approximately 15%–20% of all diagnosed breast cancers. This tumor subtype characterized by the absence of expression of the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and human epidermal growth factor (HER2) protein. Tumor heterogeneity of triple negative breast cancer is the main barrier in the treatment of this tumor subtype. Although estrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor (HER2) are the mainstay therapeutic targets in breast cancer, the androgen receptor (AR) is evolving as a molecular target for cancers that have developed resistance to conventional treatments.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, рецептор андрогена

### KEY WORDS

breast cancer, triple negative breast cancer, androgen receptor

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Жильцова Елена Константиновна** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: ziltsova@yandex.ru

### CONTACT INFORMATION

**Ziltsova Elena Konstantinovna** – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: ziltsova@yandex.ru

**Иванова Ольга Александровна** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: olalivanova@yandex.ru

**Криворотко Петр Владимирович** – д.м.н., заведующий отделением, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

**Иванов Вадим Геннадьевич** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: doctorivanov@msn.com

**Цырлина Евгения Владимировна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Дашян Гарик Альбертович** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: dgarik@mail.ru

**Табagua Тенгиз Тенгизович** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: tedo8308@mail.ru

**Николаев Кирилл Станиславович** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: kirill.nikolaev87@gmail.com

**Гиголаева Лариса Павловна** – аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: gigosha532@gmail.com

**Семиглазов Владимир Федорович** – д.м.н., профессор, руководитель отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: ssemiglazov@mail.ru

**Ivanova Olga Aleksandrovna** – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: olalivanova@yandex.ru

**Krivorotko Petr Vladimirovich** – MD, PhD, DSc, head department, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

**Ivanov Vadim Gennad'evich** – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: doctorivanov@msn.com

**Cyrlina Evgeniya Vladimirovna** – MD, PhD, leading researcher Laboratory of oncoendocrinology, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg

**Dashyan Garik Albertovich** – MD, PhD, DSc, leading researcher Laboratory of oncoendocrinology, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: dgarik@mail.ru

**Tabagua Tengiz Tengizovich** – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: tedo8308@mail.ru

**Nikolaev Kirill Stanislavovich** – MD, PhD, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: kirill.nikolaev87@gmail.com

**Gigolaeva Larisa Pavlovna** – postgraduate, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: gigosha532@gmail.com

**Semiglazov Vladimir Fedorovich** – MD, PhD, DSc, professor, head department, Research Institute of oncology named after N. N. Petrov, St. Petersburg, e-mail: ssemiglazov@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – одна из самых распространенных форм рака у женщин и одна из основных причин смерти женщин по всему миру. Именно поэтому поиски новых способов лечения РМЖ являются первостепенной задачей современной онкологии [1]. РМЖ представляет собой гетерогенную совокупность отдельных подтипов, раз-

личающихся профилями экспрессии рецепторов стероидных гормонов и факторами транскрипции, участвующими в процессах канцерогенеза [2, 3]. На основании хромосомного микроматричного анализа была разработана классификация основных подтипов опухолей молочной железы, отличающихся молекулярными характеристиками [4]. В частности, несколько лет назад был выявлен новый тип РМЖ с тройным негативным фенотипом (ТНРМЖ), пред-

ставляющий собой группу злокачественных опухолей, характеризующихся отсутствием экспрессии эстрогенового (ЭР) и прогестеронового рецепторов (ПР), а также отсутствием сверхэкспрессии и/или амплификации HER2/neu – представителя семейства рецепторов эпидермального фактора роста человека [5]. Более того, при этом виде рака наблюдаются некоторые хромосомные аномалии и генетическая нестабильность, что ухудшает прогноз и увеличивает долю смертельных исходов [6, 7]. Вдобавок, ТНРМЖ имеет схожие иммуногистохимические признаки с базальноподобным раком (БПР): присутствие в опухолях специфических белков, таких как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и цитокератинкиназы 5/6, которые обычно коррелируют с высокой степенью злокачественности [8]. Поэтому более глубокий анализ молекулярных процессов, сопровождающих развитие ТНРМЖ, откроет новые прогностические и терапевтические возможности [9].

Одна из областей, в которой ведутся интенсивные исследования, – это изучение роли андрогенного рецептора (AR) и связанных с ним сигнальных каскадов. Андрогенный рецептор, один из рецепторов стероидных гормонов, активируемый андрогенами, обнаружен в 90% случаев РМЖ [10]. При ТНРГ AR обнаруживается в 30% случаев, при этом его роль в возникновении и развитии опухолей остается неясной [11]. Последние исследования пришли к противоречивым выводам относительно биологической роли андрогенов в развитии ТНРМЖ и связи экспрессии AR с прогнозом и возможным клиническим исходом заболевания [12]. Однако первый опыт клинического применения препаратов, блокирующих AR, при лечении метастатического ТНРМЖ дал обнадеживающие результаты [13]. Целью данной статьи является обобщение результатов доклинических и клинических исследований блокирования AR при лечении ТНРМЖ, а также определение дальнейших перспектив современных и будущих анти-андрогеновых стратегий в лечении РМЖ.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ТНРГ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ СИГНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ

В течение многих десятилетий анализу подвергались лишь гистологические характеристики РМЖ, при этом не уделялось должного внимания результатам клинических исследований. Анализ хромосомных микроматричных характеристик опухолей позволил выделить пять подтипов в соответствии с набором «истинных» генов: люминальный подтип А, люминальный подтип В, базально-подобный рак (БПР), HER2-позитивный подтип и обычный (нормально-подобный) РМЖ [4, 15].

Хотя большинство случаев ТНРМЖ относят к фенотипу БПР на основании молекулярного анализа, эти две категории не считают тождественными в клинических и экспериментальных исследованиях [16]. В дальнейшем на основании геномных и молекулярных характеристик опухолей была создана современная классификация подтипов ТНРМЖ, которая имеет первостепенное значение в разработке новых эффективных способов лечения, основанных на главных молекулярных драйверах. Геномные исследования 587 случаев ТНРМЖ позволили выделить 6 подгрупп, отличающихся уникальными профилями экспрессии: базальноподобный 1 и 2 типов (БПР1, БПР2), мезенхимальный (М), мезенхимальный стволовой (МС), иммуномодулирующий (ИМ) и люминальный (андрогенный рецептор позитивный (ЛАР)) [17]. Амплификации, делеции и мутации генов в анализируемых сигнальных процессах наблюдались у 90% пациентов с ТНРМЖ [18]. Мутации в супресоре образования злокачественных опухолей гене p53, избыток экспрессии генов, связанных с пролиферацией, таких как *mys* и *ki67*, и низкая экспрессия белков ретинобластомы (RP), ограничивающих процессы клеточного деления, наблюдаются преимущественно при БПР [19]. Наряду с этим БПР демонстрирует повышенные уровни протеинов, участвующих в моделировании ответов на повреждение ДНК [17]. Вдобавок, БПР имеет схожие клинико-патоморфологические признаки с РМЖ, вызванным мутацией BRCA1, и является основным подтипом, обнаруживаемым у носителей мутирующих генов BRCA1, что служит основанием применения новейших терапевтических подходов, таких как использование ингибиторов фермента поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [17]. В рамках исследования данного подтипа пристально изучается рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Установлено, что мутации данного рецептора редки, однако рост числа копий EGFR увеличивает вероятность худшего клинического исхода [20]. Ингибиторы EGFR (цетуксимаб) уже исследуются в клинических условиях [21]. Мезенхимальный и мезенхимальный стволовой типы обладают схожими профилями повышенной экспрессии факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста бета (TGF)- $\beta$ , рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), и сверхвыраженными путями сигнальной трансдукции, такими как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и Wnt/бета-катенин [22]. Также было обнаружено, что мезенхимальный и мезенхимальный стволовой типы могут характеризоваться повышенной эпителиально-мезенхимальной трансдифференциацией (EMT) и клеточной подвижностью, проявлением которых является сверхэкспрессия Src киназы [23]. Эти подтипы распознаются по различным профилям экспрессии протеинов, вовлеченных в карци-

## РОЛЬ AR В ТНРМЖ

ногенез [22]. Так, мезенхимальный тип отличается высокой экспрессией протеинов, регулирующих пролиферацию клеток (Ki-67), тогда как мезенхимальный стволовой тип характеризуется избытком рецептора эпидермального фактора роста, фосфорилированного протеина киназы Б (АКТ) и мутированной формы PI3K.

Иммунотормолирующий подтип ТНРМЖ имеет схожий фенотип с профилем генной экспрессии иммунной системы. В частности, в клинических исследованиях обращают внимание на сверхэкспрессию различных иммунорегулируемых молекул, которые определяют профиль иммунотормолирующих клеток [17]. Иммуногистохимический анализ выявил повышенные уровни транскрипционных факторов, включающих интерфероны и фактор некроза опухоли (TNF), а также гиперактивные янус-киназы (JAK)/сигнальные передатчики и активаторы транскрипции (STAT) и ядерный фактор kB (NF-kB) сигнальных каскадов [2, 17]. Несмотря на то, что ингибиторы янус-киназы в настоящее время еще изучаются в клинических исследованиях, результаты доклинических испытаний подтверждают, что взаимовлияние сигнальных путей участвует в развитии ТНРМЖ [24].

Подтип ЛАР характеризуется повышенными уровнями AR, сверхэкспрессией эндогенных AR-лигандов и мутациями в гене PI3CA [17]. Подтип ЛАР встречается в 11% случаев ТНРМЖ и составляет почти 2% от всех карцином молочной железы, в то время как большинство случаев относят к люминальному типу А или В [17]. Однако клинические исследования показали, что ингибиторы AR могут оказаться эффективными при лечении пациентов с БПР, что объясняется существованием, по меньшей мере, двух подгрупп ТНРМЖ с экспрессией AR [25]. Кроме того, недавно опубликованные данные подтверждают тот факт, что индукция сигнальных путей, связанных с протеином киназы С (PKC), является основным модулятором роста и метастазирования ЛАР, что открывает возможности для поиска новых терапевтических мишеней [26].

Андрогенный рецептор (AR) – член семейства стероидных гормональных рецепторов, который функционирует как классический лиганд-активированный интрацеллюлярный фактор транскрипции [14]. Являясь ядерным рецептором, AR состоит из четырех отдельных доменов, определяющих его активность. AR преобладает при карциномах ранних стадий и метастатических карциномах [28], но его уровень и активность отличаются у разных пациентов в зависимости от содержания рецепторов эстрогена [29]. Несмотря на то, что AR обнаруживается в сравнительно небольшом числе случаев ТНРМЖ, последняя классификация подтипов ТНРМЖ выдвигает AR в качестве нового биомаркера наряду с традиционными [17, 30]. Интересно отметить, что инфильтративно-протоковая карцинома характеризуется большей активностью AR по сравнению с лобулярной, что можно объяснить менее частотным фенотипом ТНРМЖ в последней [10]. Прогностическая ценность AR была оценена в нескольких исследованиях, давших противоречивые результаты [20, 3]. Например, Hu и соавторы, анализируя экспрессию AR в 211 случаях ТНРМЖ, отметили, что общая смертность выше в AR негативной группе [27]. В некоторых исследованиях AR позитивные ТНРМЖ характеризовались уменьшением частоты наличия метастазов в лимфоузлах [32, 33], меньшими размерами опухолей, более высокой дифференцировкой [34]. Возможно эти различия связаны с разными подходами к оценке позитивности AR экспрессии (>0 или ≥10%) [31]. Напротив, Mcghan и соавторы показали, что экспрессия AR коррелирует с более высокой клинической стадией и с увеличением частоты метастазов в подмышечных лимфоузлах [31]. В проспективном исследовании, проведенном Y. Asano, выполнено сравнение подгрупп с учетом экспрессии AR при проведении 4 циклов неоадьювантной химиотерапии по схеме AC. В результате было показано, что в группе ТНРМЖ полный патоморфологический регресс был достигнут достоверно чаще в группе с отрицательными AR и достиг 63,2%, а в группе AR+ всего 17,4%

Таблица 1. Молекулярные подтипы ТНРМЖ

Подтип	Основные мутации	Пути клеточного метаболизма
Базальноподобный тип 1	BRCA1/2	Цикл деления клетки, ответ на повреждение ДНК
Базальноподобный тип 2	BRCA1/2, TP53, ATM	Цикл деления клетки, ответ на повреждение ДНК, фактор роста сигнальных путей
Иммунотормолирующий тип	TP53	Пути проведения сигналов цитокинов, сигнальные пути клеток иммунной системы
Мезенхимальный тип	PI3KCA, PTEN	Подвижность клеток, клеточная дифференциация
Мезенхимальный стволовой тип	TP53	Подвижность клеток, клеточная дифференциация, фактор роста сигнальных путей
Люминальный андрогенрецептор позитивный тип	PI3KCA, PTEN	Система гормональной регуляции, включая сигнальные пути AR

**Таблица 2. Стратегии блокировки AP при лечении ТНPMЖ**

Фаза исследования	Клинические испытания	Тип агента	clinicaltrial.gov
II	AEZS-108 в химиотерапии при рефрактерном ТНPMЖ, LHRH-положительном метастатическом раке молочной железы	LHRH агонист	NCT01698281
II	Бикалутамид при AP-положительном, ER(-)/PR(-) метастатическом раке молочной железы	Андрогенный ингибитор	NCT00468715
II	Энзалутамид при лечении пациентов с прогрессирующим AR-положительным ТНPMЖ	AR ингибитор	NCT01889238
I/II	Абиратерон ацетат при лечении пациентов с ER- или AR-положительной прогрессирующей или метастатической карциномой	Ингибиторы андрогенового биосинтеза	NCT00755885
II	Абиратерон ацетат совместно с преднизолоном при лечении пациентов с молекулярным апокринным HER2-отрицательным локально прогрессирующим или метастатическим раком молочной железы	Ингибиторы андрогенового биосинтеза	NCT01842321

соответственно. В группе не ТНPMЖ при AR-негативных опухолях pCR был равен 0% в сравнении с AR-позитивными новообразованиями, где pCR равнялся 78,9%. Авторы предположили, что наличие AR в ТНPMЖ является маркером химиорезистентности. При оценке общей и безрецидивной выживаемости показатели были хуже в группе AR-позитивных ТНPMЖ. При этом в не ТНPMЖ различий в группах в зависимости от содержания AR выявлено не было.

### АНТИАНДРОГЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ТНPMЖ

ТНPMЖ является уникальным подтипом, который не поддается лечению применяемой в наши дни таргетной терапией (терапия направленного действия). Фармакологическое блокирование андрогенных рецепторов в настоящее время при лечении AP-позитивного ТНPMЖ находится в стадии исследования.

Ссылаясь на недавно полученные положительные результаты новых антиандрогенных стратегий лечения рака простаты, многие доклинические исследования берут за основу ту же методику для лечения ТНPMЖ. Традиционные антиандрогены являются антагонистами эндогенных андрогенов. Связываясь с AR, они стабилизируют связи рецептора с комплексами цитозольных белков теплового шока. Результаты этих исследований дали основу для клинической оценки эффективности бикалутамида при лечении пациентов с ER $\alpha$ /PR-отрицательным и AR-положительным метастатическим ТНPMЖ (табл. 2). Недавно опубликованные результаты показали, что доля пациентов с положительным уровнем клинической эффективности составила 20% [25]. Во второй фазе данного исследования был проанализирован эффект применения бикалутамида при лечении пациентов с AR-по-

ложительным, ER $\alpha$ /PR-отрицательным метастатическим PMЖ, составляющих 12% от общего числа участников. В результате у 19% пациентов длительность клинической ремиссии составила 6 месяцев, тогда как медиана безпрогрессивной выживаемости – 12 недель. Кроме того, отмечена хорошая переносимость бикалутамида при минимальном уровне токсичности [25]. В доклинических исследованиях оценена также эффективность антиандрогенного препарата нового поколения – энзалутамида [36]. Энзалутамид оказывает воздействие на нескольких уровнях сигнальных путей AR, обладая в то же время более высокой по сравнению с бикалутамидом эффективностью связывания AR [36]. В настоящее время энзалутамид проходит тестирование (без рандомизации) в клинических условиях при участии случайных пациентов с AR-положительным ТНPMЖ (табл. 2); в 42% случаев частота клинической пользы составила 16 недель [37]. Другой антиандроген нового поколения – абиратерон ацетат, способствующий продуцированию энзимов андрогенов, проходит клинические испытания при участии пациентов с ER $\alpha$ -отрицательным, AR-положительным метастатическим PMЖ (табл. 2).

Дальнейшие исследования направлены на изучение эффективности блокировки процессов, запускаемых лиганд-зависимой активацией AP, а также совокупной блокировки обоих AP-индуцируемых механизмов. Доклинические исследования показали, что клетки AP-положительного ТНPMЖ чувствительны к двойному ингибитору P13K/mTOR BEZ235 [17]. Кроме того, применение ингибитора ERK1/2 в сочетании с бикалутамидом дало более значительный анти-пролиферативный эффект при лечении по сравнению с использованием каждого препарата по отдельности [35]. Схожие результаты были достигнуты применением ингибиторов EGFR или PDGFR $\beta$  совместно с бикалутамидом [35]. Другие исследования

оценивают эффективность комбинаций LHRH агонистов с ингибиторами процессов, участвующих в лиганд-независимой активации AR. На доклиническом уровне клетки ТНПГ подвергались воздействию ингибиторов PI3K/AKT, ингибиторов ERK и LHRH агонистов, которое оказало синергический эффект на пролиферацию ТНПГ [38]. Для использования в клинических условиях требуется дальнейшее изучение AR-индуцируемых механизмов при ТНПМЖ и верификация молекулярных суррогатных биомаркеров для идентификации подгрупп пациентов, для которых данные виды терапий могут оказаться эффективными, так как сама по себе экспрессия AR не является достаточной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании отмечаемых, на сегодняшний день, генетических, клеточных и функциональных характеристик AR при ТНПГ можно утверждать, что никакая монотерапия, применяемая среди случайных пациентов, не способна превзойти положительные результаты, достигнутые химиотерапией. Более того, различные сигнальные пути, затрагивающие AR, играют ключевую роль в зарождении и прогрессировании опухоли. Например, подтип ЛАР ТНПГ оказался чувствительным и к антиандрогенной терапии, и к ингибиторам PI3K [17]. Чувствительность к ингибиторам объясняется мутациями PIK3CA. Эти результаты позволяют сделать вывод, что одновременное блокирование AR и PI3K/AKT может оказаться важным элементом в терапии при лечении пациентов с AR-положительным ТНПМЖ. Более того, результаты исследований позволяют предположить наличие взаимосвязи AR с каскадами Wnt/ $\beta$ -катенина при ТНПМЖ. Частые мутации, наблюдаемые в сигнальных путях Wnt/ $\beta$ -катенина, могут оказаться терапевтической мишенью, и ряд ингибиторов, в настоящее время апробируемых в доклинических исследованиях, могут стать эффективным способом лечения [17]. Метод лечения ТНПМЖ путем блокирования нескольких сигнальных каскадов, участвующих в возникновении и прогрессировании опухолей, находится на начальной стадии развития, однако обещает быть эффективным при условии, что будут правильно определены мишени и ис-

пользованы наиболее действенные и наименее токсичные комбинации препаратов.

До сих пор для участия в клинических испытаниях AR-ингибиторов отбирались пациенты только с AR-положительным ТНПМЖ. Однако не учитывалось наличие мутаций BRCA. Последние же исследования открыли важную взаимосвязь AR и ER- $\beta$  механизмов, ответственных за модуляции роста опухоли [39]. ER- $\beta$  выражен в трети всех ER $\alpha$ -негативных карциномах, включая ТНПМЖ, при которых его присутствие связывают с более точным прогнозом и с возможным повышением общей выживаемости. Было выдвинуто предположение, что ER- $\beta$  могут блокироваться избранными лигандами (агонистами), такими как ERB-041, который, как оказалось, не вызывает побочных эффектов и может стимулировать собственный рост-ингибиторный эффект [40]. Тем не менее пока только одно исследование проследило взаимосвязь ингибиторного эффекта ER- $\beta$  с экспрессией AR в линиях клеток ER $\alpha$ -негативных карцином, при которых активация AR стимулирует увеличение прогрессии ER- $\beta$  [39]. В анти-пролиферативном эффекте, осуществляемом через ER- $\beta$  и AR, общим является супрессия циклина D1 и экспрессия рост-ингибиторного протеина p21. Обобщая все имеющиеся данные, можно выдвинуть убедительное предположение, что эффект взаимодействия AR и ER- $\beta$ , обладающего высокой прогностической ценностью, может иметь первостепенное значение при лечении ТНПМЖ. При лечении пациентов с AR-положительным ТНПМЖ и с экспрессией ER- $\beta$  может оказаться эффективным применение ингибиторов внутриклеточных путей передачи сигналов наряду с ER- $\beta$ -агонистами, тогда как пациентам с недостатком ER- $\beta$  следует получать таргетную терапию, блокирующую активацию и функционирование AR. Соответственно, клинические исследования антиандрогенных препаратов должны проводиться при участии в первую очередь пациентов с BRCA дикого типа, AR-положительным и ER- $\beta$ -негативным ТНПМЖ.

Среди задач первостепенной важности в исследованиях AR-позитивного ТНПГ остается изучение функционирования мембранных AR в патогенезе опухоли, а также их роли в механизме ускользания при антиандрогенных воздействиях, развитие селективных AR-модуляторов (SARMS) и поиски биомаркеров, обладающих предиктивными свойствами.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. DeSantis C., Ma J., Bryan L., Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:52–62.
2. Curtis C., Shah S. P., Chin S. F., Turashvili G., Rueda O. M., Dunning M. J. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486:346–52.
3. Santagata S., Thakkar A., Ergonul A., Wang B., Woo T., Hu R. et al. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. *J Clin Invest* 2014; 124:859–70.
4. Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747–52.

5. de Ruijter T. C., Veeck J., de Hoon J. P., van Engeland M., Tjan-Heijnen V. C. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137:183–92.
6. Bosch A., Eroles P., Zaragoza R., Vina J. R., Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:206–15.
7. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. I., Hanna W. M., Kahn H. K., Sawka C. A. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429–34.
8. Metzger-Filho O., Tutt A., de Azambuja E., Saini K. S., Viale G., Loi S. et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1879–87.
9. Jiao Q., Wu A., Shao G., Peng H., Wang M., Ji S. et al. The latest progress in research on triple negative breast cancer (TNBC): risk factors, possible therapeutic targets and prognostic markers. *J Thorac Dis* 2014; 6:1329–35.
10. McNamara K. M., Yoda T., Takagi K., Miki Y., Suzuki T., Sasano H. Androgen receptor in triple negative breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 133:66–76.
11. McNamara K. M., Moore N. L., Hickey T. E., Sasano H., Tilley W. D. Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: T161–81.
12. Safarpour D., Pakneshan S., Tavassoli F. A. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res* 2014; 4:353–68.
13. Crown J., O’Shaughnessy J., Gullo G. Emerging targeted therapies in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 6): vi56–65.
14. Gao, W. Androgen receptor as a therapeutic target. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2010 Oct.– Vol. 62, N13.– P. 1277–1284.
15. Hu Z., Fan C., Oh D. S. et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7:96.
16. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490:61–70.
17. Lehmann B. D., Bauer J. A., Chen X., Sanders M. E., Chakravarthy A. B., Shyr Y. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121:2750–67.
18. Xu H., Eirew P., Mullaly S. C., Aparicio S. The omics of triple-negative breast cancers. *Clin Chem* 2014; 60:122–33.
19. Perou C. M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2010; 15(Suppl 5):39–48.
20. Park H. S., Jang M. H., Kim E. J., Kim H. J., Lee H. J., Kim Y. J. et al. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triple-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2014; 27:1212–22.
21. Baselga J., Gomez P., Greil R., Braga S., Climent M. A., Wardley A. M. et al. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:2586–92.
22. Shah S. P., Roth A., Goya R., Oloumi A., Ha G., Zhao Y. et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. *Nature* 2012; 486:395–9.
23. Banerji S., Cibulskis K., Rangel-Escareno C., Brown K. K., Carter S. L., Frederick A. M. et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature* 2012; 486:405–9.
24. Barbie T. U., Alexe G., Aref A. R., Li S., Zhu Z., Zhang X. et al. Targeting an IKBKE cytokine network impairs triple-negative breast cancer growth. *J Clin Invest* 2014; 124:5411–23.
25. Gucalp A., Tolaney 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; 19:5505–12.
26. Paul A., Gunewardena S., Stecklein S. R., Saha B., Parelkar N., Danley M. et al. PKC $\lambda$ /iota signaling promotes triple-negative breast cancer growth and metastasis. *Cell Death Differ* 2014; 21:1469–81.
27. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu et al. // *Clin. Cancer. Res.*– 2011 Apr.– Vol. 17, N7.– P. 1867–1874.
28. Tsang J. Y., Ni Y. B., Chan S. K., Shao M. M., Law B. K., Tan P. H. et al. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2218–28.
29. Lim E., Ni M., Cao S., Hazra A., Tamimi R. M., Brown M. Importance of breast cancer subtype in the development of androgen receptor directed therapy. *Curr Breast Cancer Rep* 2014; 6:71–8.

30. Hickey T. E., Robinson J. L., Carroll J. S., Tilley W. D. Minireview: the androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol* 2012; 26:1252–67.
31. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype / L. J. McGhan et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014 Feb. – Vol. 21, N2. – P. 361–367.
32. Prognostic markers in triple-negative breast cancer / E. A. Rakha et al. // *Cancer.* – 2007 Jan. – Vol. 109, N1. – P. 25–32.
33. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray / J. He et al. // *Med. Oncol.* – 2012 Jun. – Vol. 29, N2. – P. 406–410.
34. Expression of androgen receptors in primary breast cancer / S. Park et al. // *Ann. Oncol.* – 2010 Mar. – Vol. 21, N3. – P. 488–492.
35. Cuenca-Lopez M.D., Montero J. C., Morales J. C., Prat A., Pandiella A., Ocana A. Phospho-kinase profile of triple negative breast cancer and androgen receptor signaling. *BMC Cancer* 2014; 14:302.
36. Lehmann B. D., Bauer J. A., Schafer J. M., Pendleton C. S., Tang L., Johnson K. C. et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res* 2014; 16:406.
37. 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: R7.
38. Stage 1 results from MDV3100–11: a 2-stage study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor. In: *Advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) 37th annual San Antonio breast cancer symposium, 2014.*
39. Kwok C. W., Treeck O., Buchholz S., Seitz S., Ortmann O., Engel J. B. Receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (GnRH) as therapeutic targets in triple negative breast cancers (TNBC). *Target Oncol* 2014.
40. Rizza P., Barone I., Zito D., Giordano F., Lanzino M., De Amicis F. et al. Estrogen receptor beta as a novel target of androgen receptor action in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R21.