

Для цитирования: *Зикиряходжаев А.Д., Феденко А.А., Старкова М.В., Суркова В.С., Седова М.В.* Возможности лекарственной терапии андроген-позитивного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 123–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-123-132

For citation: *Zikiryakhodjhaev A.D., Fedenko A.A., Starkova M.V., Surkova V.S., Sedova M.V.* Drug therapy for androgen-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 123–132. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-123-132

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ АНДРОГЕН-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.Д. Зикиряходжаев, А.А. Феденко, М.В. Старкова,  
В.С. Суркова, М.В. Седова**

Московский научно-исследовательский онкологический институт (МНИОИ)  
им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия  
Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail: mariya.sedova58@gmail.com

### Аннотация

Существует несколько типов рака молочной железы (РМЖ) в зависимости от их молекулярных характеристик. В последних публикациях мировой литературы приводятся данные о наличии дополнительных подтипов тройного негативного РМЖ. Одним из них является LAR-подтип, который характеризуется наличием андрогеновых рецепторов (АР). Роль АР в развитии РМЖ до сих пор остается спорной. По мнению одних авторов, стимуляция АР приводит к подавлению пролиферации, по мнению других, – к ее активации и потенцированию инвазии опухоли. Существует версия о дихотомическом эффекте андрогенов в зависимости от концентрации гормона. Также направление эффекта терапии LAR-подтипа зависит от множества других белков-регуляторов, взаимодействующих с АР. В 1940-х гг. прошлого века были предприняты первые попытки лечения РМЖ препаратами андрогенового ряда, однако без значительного эффекта, в связи с чем они больше не применялись до начала XXI века. В настоящее время известны основные механизмы действия андрогенов на клетки РМЖ. В рамках научных исследований предпринимаются попытки андрогеновой терапии, в том числе в сочетании с ингибиторами ароматазы с целью увеличения концентрации эндогенного тестостерона. Изучаются эффекты селективных модуляторов рецепторов андрогенов и анаболических стероидов. Однако в последнее десятилетие наибольшее количество исследований направлено на изучение антиандрогеновой терапии антагонистами АР, такими как энзалутамид и бикалутамид. При этом энзалутамид блокирует как андроген-, так и эстроген-опосредованный рост опухоли, в связи с чем может применяться вне зависимости от наличия эстрогеновых рецепторов (РЭ) в отличие от бикалутамида. Результаты одного из крупнейших исследований энзалутамида в сочетании с экземестаном показывают значительное увеличение выживаемости без прогрессирования у пациенток с гормон-позитивным РМЖ – до 16,5 мес (по сравнению с 4,3 мес в контрольной группе).

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

## DRUG THERAPY FOR ANDROGEN-POSITIVE BREAST CANCER

**A.D. Zikiryakhodjhaev, A.A. Fedenko, M.V. Starkova,  
V.S. Surkova, M.V. Sedova**

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia  
3, 2nd Botkinsky pr., 125284, Moscow, Russia. E-mail: mariya.sedova58@gmail.com

**Abstract**

There are some types of breast cancer (BC) that depend on their molecular characteristics. However, lately researchers provide data regarding the presence of additional receptors of triple negative breast cancer (TNBC). One of them is LAR-subtype that has androgen receptors (AR) on breast cancer cells. The role of AR in the development of this pathology is still controversial. According to some authors, stimulation of AR leads to the proliferation suppression, in the opinion of others – to the activation and potentiation of tumor invasion. There is also a version of the dichotomous effect of androgens that depends on the concentration of this hormone. The various effects of LAR-subtype therapy of BC are also explained by the presence of many other regulator proteins that interact with AR. The first attempts to treat BC with androgen have begun since the 40s of the last century, but in those years it did not have the desired effect and was not used until recently. Currently, the basic mechanisms of the effect of androgens on BC cells on the molecular level are known, and researches try to use androgen therapy, also in combination with aromatase inhibitors to increase the concentration of endogenous testosterone. The effects of selective androgen receptor modulators and anabolic steroids are being studied. However, in the last decade, the largest number of studies focused on the study of anti-androgen therapy. Patients receive AR antagonists, such as enzalutamide, bicalutamide, that are prescribed for prostate cancer. Enzalutamide blocks both androgen- and estrogen-mediated tumor growth, and therefore can be used regardless of the presence of estrogen receptors (ER), in contrast to bicalutamide. The results showed a significant increase in disease free survival up to 16.5 months in patients with hormone positive BC.

**Key words:** breast cancer, androgen receptor, androgen therapy, anti-androgen therapy.

За последние 10 лет терапия рака молочной железы (РМЖ) достигла значительного прогресса за счет внедрения новых методов диагностики и лечения, разработки новых лекарственных препаратов, что приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости, а также к улучшению качества жизни пролеченных больных. Тройной негативный тип РМЖ характеризуется неблагоприятным течением. В поисках дополнительных линий терапии больных РМЖ проведен ряд исследований по изучению экспрессии андрогеновых рецепторов в клетках РМЖ. Существует предположение, что андрогены непосредственно вовлечены в канцерогенез РМЖ [1]. Экспрессия андрогеновых рецепторов (АР) в клетках РМЖ встречается в 60–80 % [2, 3]. Экспрессия АР и уровень Кi67 значительно связаны с общей выживаемостью, при этом приведенные переменные являются независимыми. По данным анализа кривых Каплана–Мейера выявлена значительная корреляция между плохим исходом и отсутствием АР, а также высоким уровнем Кi67 при тройном негативном типе РМЖ [4].

В зарубежной литературе определен новый молекулярный апокриновый подтип РМЖ – LAR-подтип (luminal androgen receptor), который характеризуется отрицательной экспрессией эстрогеновых рецепторов (РЭ), но положительной экспрессией АР. Данные о прогностической значимости экспрессии АР противоречивы. Несмотря на то, что рядом авторов экспрессия АР при РМЖ считается хорошим прогностическим фактором, существуют противоположные данные о прямой корреляции уровня АР с повышенной инвазивностью и активацией метастазирования. Экспрессия 5 $\alpha$ -редуктазы (фермента, ответственного за производство активной формы гормона дигидротестостерона (ДГТ)) связана с повышенной агрессивностью и метаста-

тическим потенциалом LAR-подтипа. По данным S. Kasashima et al., из 48 случаев инфильтрирующей апокринной карциномы молочной железы у 30 (62,5%) были иммунопозитивны в отношении 5 $\alpha$ -редуктазы, среди которых 27 были также положительными по АР [5].

### **1. Экспрессия андрогеновых рецепторов при различных подтипах рака молочной железы**

#### *1.1. Андрогеновые рецепторы при РЭ-положительном РМЖ*

До 95 % РЭ-положительных РМЖ экспрессируют АР [3, 6], а также выраженная экспрессия АР определяет благоприятный прогноз при люминальном подтипе [7]. Наилучшие показатели безрецидивной выживаемости коррелировали с более высокой концентрацией АР, РЭ и рецептора прогестерона (РП) [8] при условии адъювантной гормональной терапии [9]. Также было отмечено, что эффективность стандартной гормональной терапии была ниже в группе АР-негативных опухолей по сравнению с АР-позитивными [10]. Ингибиторы ароматазы оказывают антипролиферативный эффект по двум направлениям: первый – снижение синтеза эстрогенов, второй – повышение концентрации эндогенных андрогенов за счет отсутствия их перехода в эстрогены [11]. Также выявлена прямая корреляция между увеличением количества АР и возрастом пациенток с РЭ-позитивным РМЖ [12].

#### *1.2. Андрогеновые рецепторы при нелюминальном HER2/неу-позитивном раке молочной железы*

Экспрессия АР определяется в большинстве случаев РЭ-негативного, HER2/неу-позитивного

РМЖ [12–14]. Однако по данным Y. Ogawa et al., связи между экспрессией приведенных рецепторов нет [8]. При одномерном анализе пациенты с РЭ-негативным, АР-позитивным РМЖ имели значительно лучшие показатели безрецидивной выживаемости ( $p=0,049$ ). Непосредственное воздействие на АР, Wnt-путь или HER2/neu снижает пролиферацию опухолевых клеток [2]. Также значительное количество низкодифференцированных РМЖ относятся к LAR-подтипу.

### 1.3. Андрогеновые рецепторы при тройном негативном раке молочной железы

Уровень экспрессии АР значительно выше ( $p=0,034$ ) при тройном негативном типе по сравнению с другими молекулярными типами РМЖ [7] и, по данным различных исследований, составляет от 30 до 43 % [8, 15]. Пациенты с высокой экспрессией АР при тройном негативном РМЖ имеют лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости [16]. Экспрессия АР при РМЖ не зависит от менопаузального статуса женщины, при этом 79 % случаев высокой экспрессии АР наблюдались у пациенток в постменопаузе [8]. Существует прямая корреляция между высокой экспрессией АР и возрастом больных РМЖ [12]. Однако в группе тройного негативного подтипа этот показатель зависел от менопаузального статуса: концентрация АР в постменопаузе была значительно ниже, чем в перименопаузе.

## 2. Конкурентивное взаимодействие АР и РЭ

Точный механизм действия андрогенов на клетки РМЖ в настоящий момент не известен. Имеются данные об антипролиферативном эффекте андрогенов при АР-позитивном РМЖ [11]. Соотношение АР и РЭ в большей степени влияет на пролиферацию раковых клеток [17]. При низком уровне экспрессии АР АРА70 (коактиватор стероидных рецепторов) взаимодействует с РЭ и усиливает пролиферацию, а при высоком уровне – АРА70 взаимодействует с АР и ингибирует пролиферацию клеток РМЖ. Также белок АРА70 клеточной линии MCF7 взаимодействует с АР и РЭ, после чего данный комплекс аккумулируется на генах-мишенях (рис. 1). Ингибирующее действие через АР на клетки MCF7 может быть снижено сверхэкспрессией АРА70. При соотношении РЭ к АР 5:1 АРА70 коиммунопреципитирует с РЭ, концентрация которых выше, однако при обратном соотношении (1:5) – с АР. Таким образом, коактиваторы играют важную роль в опосредованной регуляции пролиферации клеток с различными соотношениями АР и РЭ. В клеточных линиях MCF7, ZR-75-1 и T-47D были обнаружены перекрестные сигнальные пути с АР и РЭ. Взаимодействие АР с соответствующим ДНК-связывающим доменом ингибирует пролиферацию клеток при РЭ-позитивном РМЖ, что обусловлено конкуренцией за связывание РЭ с регуляторными областями генов-мишеней РЭ [17, 18]. Соотношение между количеством активации сигнальных

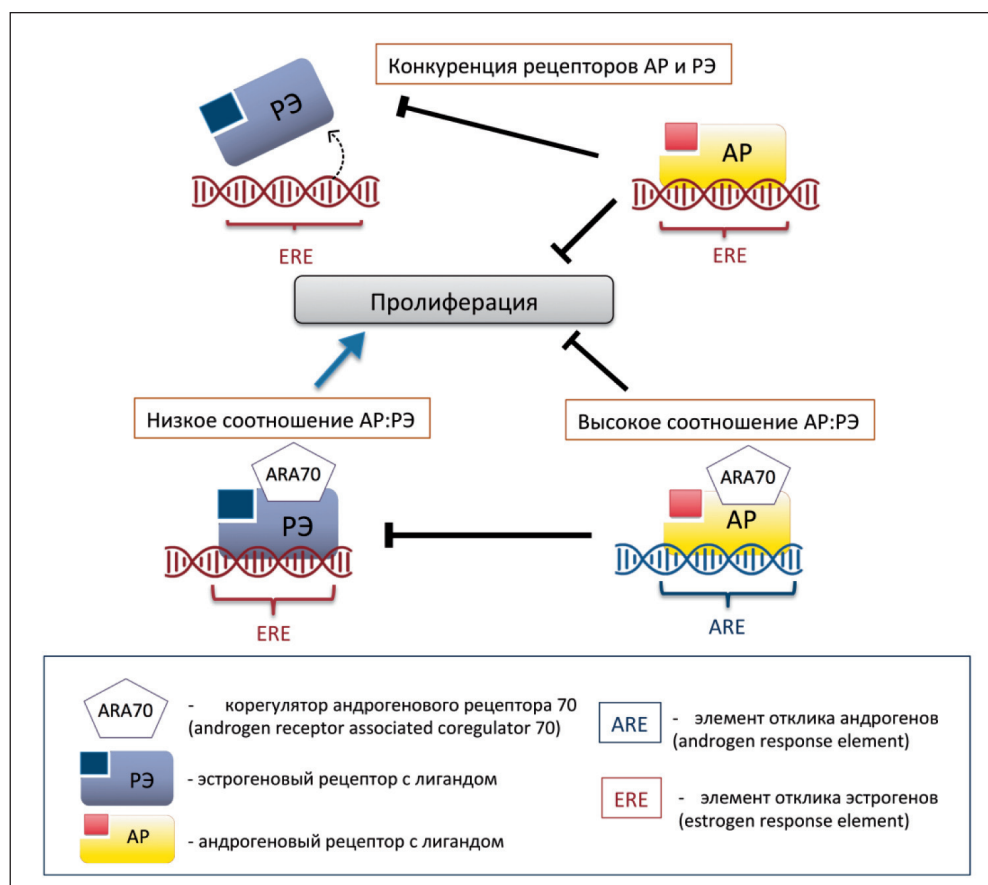


Рис. 1. Механизмы регуляции пролиферации клеток РМЖ посредством воздействия на АР  
Fig. 1. Mechanisms of regulation of breast cancer cell proliferation by influencing AR

путей, запускаемых воздействием на РЭ и АР, является решающим фактором в возникновении злокачественной опухоли [19]. Было обнаружено, что андрогены могут связываться не только с АР. Так, метаболиты ДГТ (3-бета-диол, 3-альфа-диол) обладают определенным аффинитетом к РЭ, что может объяснить разнонаправленные результаты при андрогеновой терапии (рис. 2) [20].

При классическом механизме действия (рис. 3) эстроген, взаимодействуя с РЭ-рецептором, вместе с коактиваторами связывается с соответствующими регуляторными областями генов-мишеней, инициируя транскрипцию гена (1), либо осуществляет это посредством факторов транскрипции (2). Однако существует ряд особенностей относительно эффектов, реализуемых посредством АР и РЭ. Во-первых, АР и РЭ могут взаимодействовать между собой и подавлять транскрипционную активность друг друга (3). Во-вторых, для активации сигнального пути АР могут связываться не только с андроген-чувствительной (ARE), но и с эстроген-чувствительной последовательностью ДНК (ERE), а также использовать белки-коактиваторы рецепторов эстрогена. В-третьих, РЭ могут регулировать пролиферацию, воздействуя на геном опосредованно через мембранные рецепторы, например, регулируя каскады протеинкиназ (МАРК) (6).

Однако АР также обладают подобной негеномной активностью, и конкуренция за вспомогательные белки (MNAR) может подавлять активность рецептора РЭ [21].

### 3. Антипролиферативный эффект андрогенов

#### 3.1. Опосредованный механизм антипролиферативного действия андрогенов

Тестостерон ингибирует синтез РП и активность матриксной металлопротеиназы [22]. Данное семейство протеолитических ферментов влияет на пролиферацию клеток молочной железы и на ее нормальное функционирование, а также способствует инвазии опухоли молочной железы и возникновению метастазов. Однако ДГТ способствует высвобождению активной формы матриксной металлопротеиназы 13 (ММР13) [23]. Также антагонист АР, бикалутамид, и сочетание бикалутамида и ДГТ оказывали синергетическое действие на высвобождение протеазы. АР может регулировать направление активности клеток посредством контроля экспрессии микроРНК. В частности, АР активирует экспрессию и, следовательно, высвобождает ММР13 посредством уменьшения экспрессии miR-100 и miR-125b, которые отрицательно влияют на ММР13 мРНК.

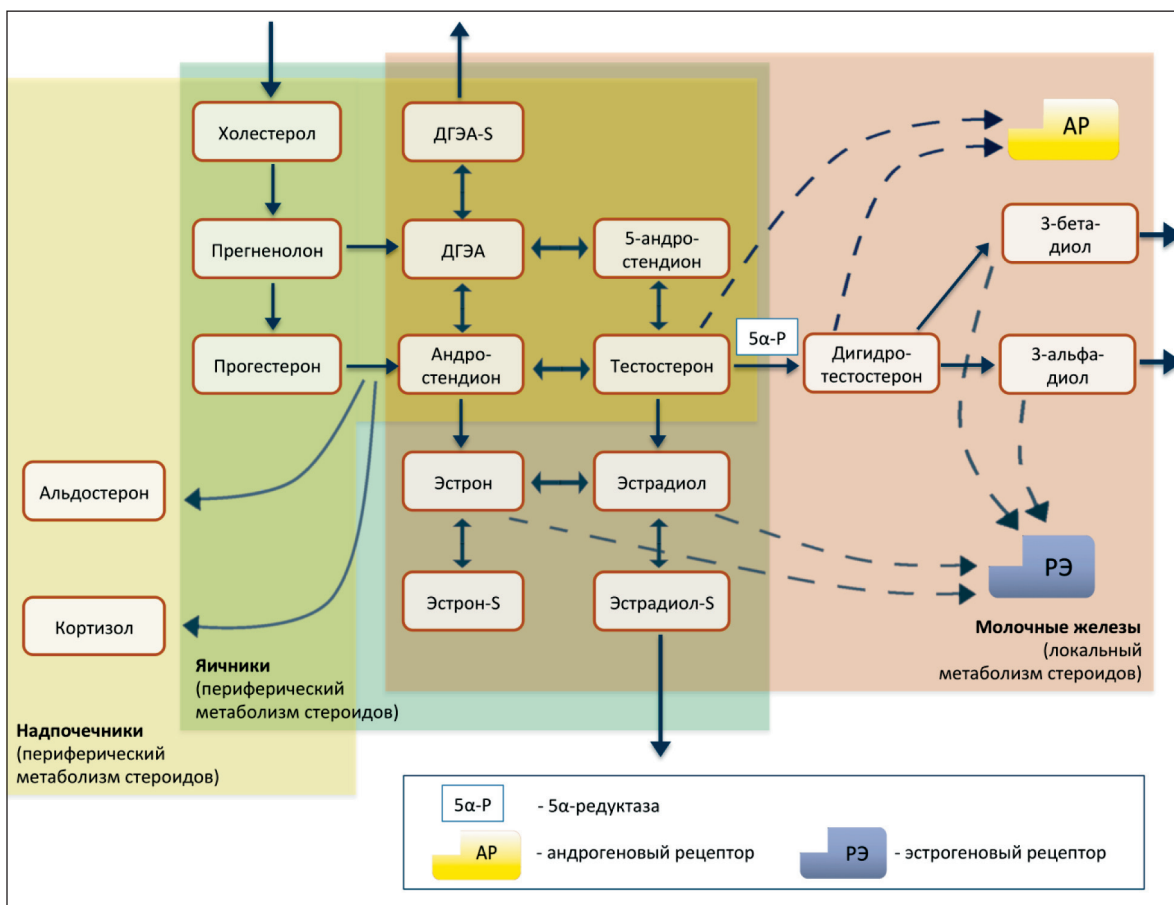


Рис. 2. Основные пути метаболизма стероидных гормонов в надпочечниках, яичниках и молочных железах  
 Fig. 2. The main pathways of steroid hormone metabolism in the adrenal glands, ovaries and breast

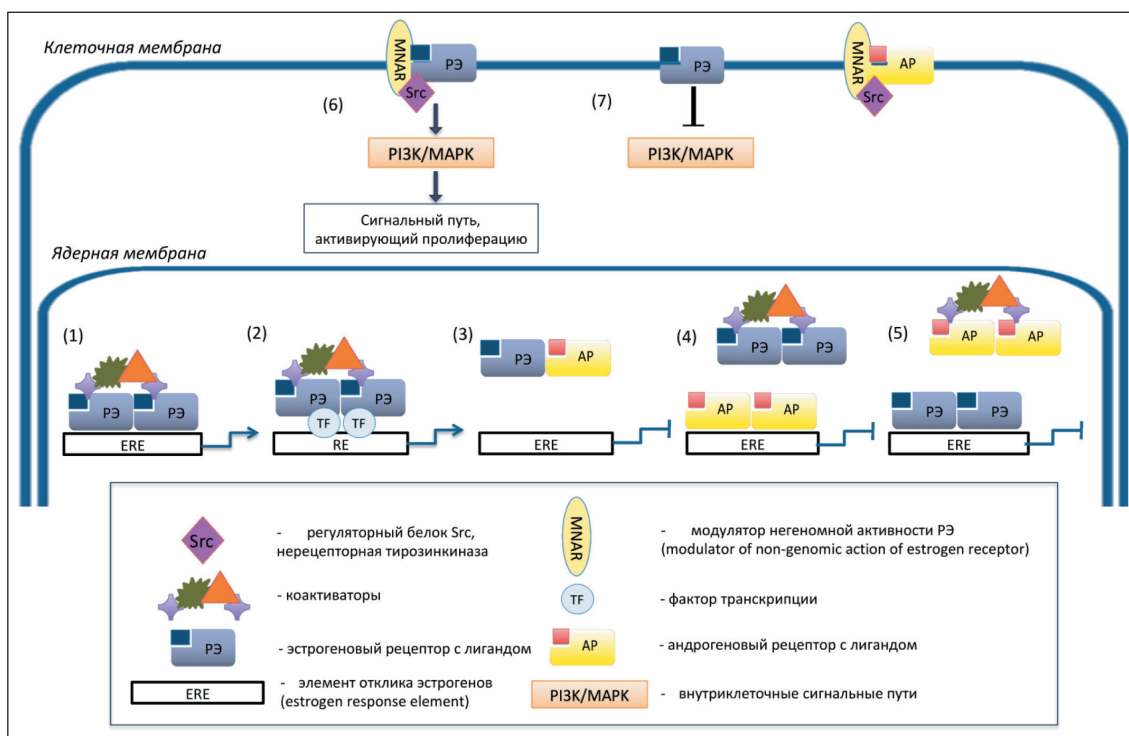


Рис.3. Потенциальные механизмы перекрестных взаимодействий AP и PЭ рецепторов  
 Fig. 3. Potential mechanisms of cross-interactions between AR and ER receptors

**3.2. Доказательства антипролиферативного эффекта андрогенов**

В подтверждение антипролиферативного эффекта проведены исследования с использованием антиандрогенов. Показано, что в условиях низких концентраций PЭ или при использовании препаратов ингибиторов ароматазы активируется механизм действия предшественников андрогенов – андростендиона (путем прямого действия или его превращения в ДГТ) на клетки РМЖ и подавляется их пролиферация [11]. R. Hackenberg et al. также исследовали пролиферацию трех клеточных линий РМЖ для определения эффектов ДГТ и антиандрогенового препарата – ципротерон ацетата (ЦА) [24]. Эксперименты с использованием ДГТ и антиандрогенов предполагали определение эффектов на пролиферацию при блокировании AP с помощью ЦА. В выборке отсутствовали пациенты с PЭ-позитивным статусом для исключения конкуренции между ЦА и усилением пролиферации посредством эстрадиола. Результаты данного исследования подтвердили активацию пролиферации под действием антиандрогенов при РМЖ.

**4. Индукция пролиферации андрогенами**

**4.1. Механизм активации пролиферации клеток РМЖ андрогенами**

Ген AP расположен на хромосоме Xq 11-12. AP является полипептидом с четырьмя доменами с различными функциями. После связывания AP, который связан с белком-шапероном (белком теплового шока), и лиганда (эндогенные андрогены) AP

диссоциирует из этого комплекса и образует гомодимер, который транслоцируется в ядро и приводит к активации сигнального каскада и транскрипции целевых генов. Несмотря на распространенность экспрессии AP как в нормальной ткани молочной железы, так и в первичной опухоли, их роль в генезе РМЖ менее известна. Доклинические исследования показали, что андрогены могут влиять на пролиферацию клеток РМЖ и способствовать канцерогенезу [4]. Кроме того, высокая концентрация 5α-дигидротестостерона стимулирует пролиферацию клеточных линий РМЖ MCF-7 и EFM-19, чувствительных к эстрогенам. Таким образом, андрогены обладают стимулирующим эффектом не только при PЭ-позитивном РМЖ, но также оказывая влияние при тройном негативном подтипе.

**4.2. Антипролиферативная активность антиандрогенов**

Однако в настоящее время появляется все больше исследований обратной противо-опухолевой активности антиандрогенов при РМЖ, которые получают положительные результаты. Изучение сигнальных путей андрогенов при тройном негативном подтипе РМЖ является многообещающим, и лекарственные препараты, ингибирующие AP, показали противоопухолевую активность в доклинических и клинических исследованиях (рис. 4). Сотрудники Медицинского университета Мадисон (США, 2016) приводят данные о достаточной эффективности терапии энзалутамидом и планируют дальнейшие клинические исследования [16].

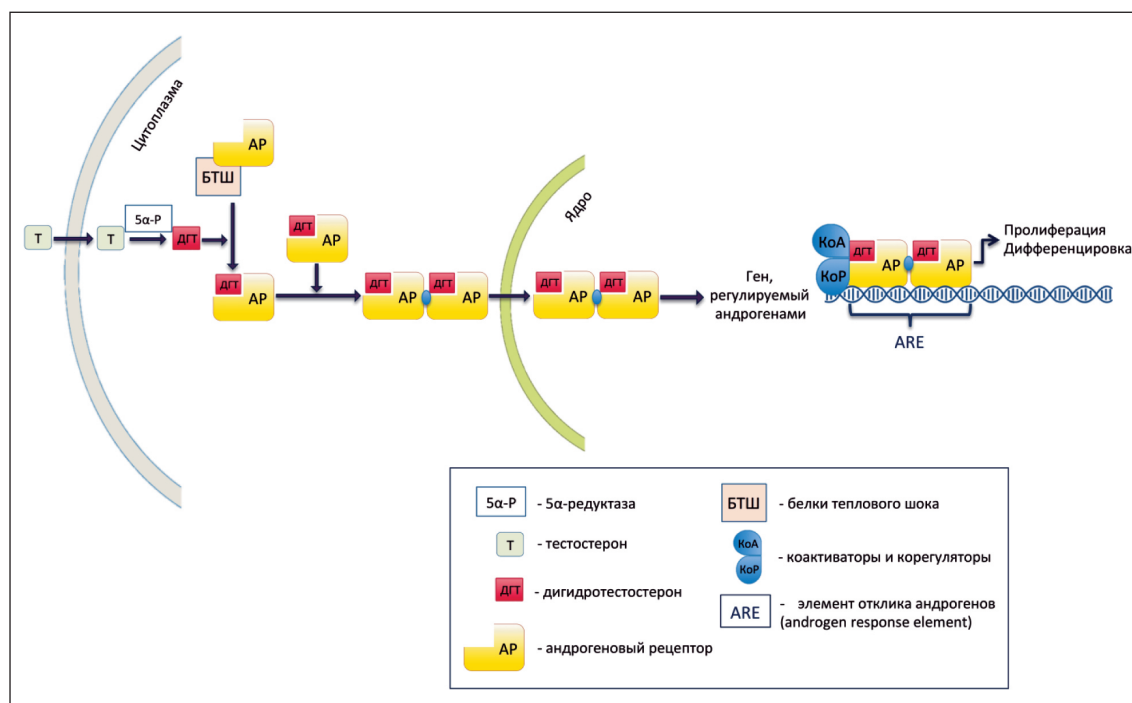


Рис. 4. Лиганд-зависимая активация андроген-чувствительной последовательности ДНК  
 Fig. 4. Ligand-dependent activation of androgen-sensitive DNA sequence

### 5. Дихотомические эффекты андрогенов на клетки РМЖ

Существуют данные о том, что пролиферацию клеточных линий РМЖ человека *in vitro* можно стимулировать или ингибировать андрогенами в зависимости от дозировки. Так, физиологические и фармакологические концентрации андрогенов стимулировали рост клеточных линий MCF-7 и EFM-19, тогда как в клетках T-47D рост ингибировался фармакологическими концентрациями андрогенов, а в клетках ZR-75-1 и MFM-223 – физиологическими концентрациями [4].

Эффекты андрогенов на клеточной линии РМЖ ZR-75-1 были широко исследованы. Эта клеточная линия имеет РЭ, РП и АР. По данным Университета Флиндерс (Австралия, 1995), после 12-дневной инкубации в присутствии 0,1 нМ эстрадиола (Э2) в среде, свободной от фенола, количество клеток было увеличено почти в 3 раза выше контрольного [20]. Добавление 1нМ ДГТ вызывало ослабление пролиферации клеток на 78 %, индуцированных Э2. Данный эффект ДГТ можно полностью обратить, используя антагонист АР (гидроксифлутамид) в насыщающей концентрации. ДГТ в отсутствие Э2 вызывает ингибирование пролиферации клеток ZR-75-1 на 25%, также обратимое путем инкубации с гидроксифлутамидом. Имплантация клеток ZR-75-1 в мышей, подвергнутых овариэктомии, была моделью для изучения *in vivo* эффектов андрогенов на рост опухоли молочной железы. В присутствии и в отсутствие экзогенного Э2 ДГТ ингибировал рост опухоли, и этот эффект ДГТ был отменен одновременным введением гидроксифлутамида. При-

веденная клеточная линия ведет себя аналогично как *in vivo*, так и *in vitro* и равномерно ингибируется андрогенами. Исследования подтвердили это ингибирующее действие андрогенов на пролиферацию клеток ZR-75-1 с использованием синтетического неметаболизированного андрогена–миболерона. Следует отметить, что в другой клеточной линии MDA-MB-453 те же исследования продемонстрировали, что миболерон стимулирует пролиферацию АР-позитивного, но РЭ-негативного РМЖ. Сочетание этих двух клеточных линий с использованием миболерона и специфическими олигонуклеотидами к АР показало, что через АР может быть опосредован как ингибирующий, так и стимулирующий эффект андрогенов на пролиферацию этих линий клеток РМЖ. По результатам данного исследования абсолютные уровни АР (а также РЭ и РП) в клеточных линиях не были связаны ни с конкретным стимулирующим, ни с ингибирующим пролиферирующим ответом. Исследователи пришли к выводу, что эффект андрогенов (ингибирующий или стимулирующий) на клетки РМЖ зависит от дополнительных клеточных факторов или структуры АР [25].

Основным препятствием для успешного использования антиандрогенов в лечении РМЖ является отсутствие понимания того, что обуславливает дихотомию, что заставляет некоторые АР-позитивные опухоли по-разному реагировать на одно и то же лечение. Иммуногистохимические исследования РМЖ показали, что в то время как большинство опухолей экспрессируют АР (>1 %), также существует огромное разнообразие дру-

гих белков, экспрессируемых клетками опухоли, которые могут взаимодействовать с АР. Данные белки отвечают за различные механизмы в развитии РМЖ, однако на данный момент существует мало экспериментальных данных об их роли. Полный список белков-регуляторов, выявленных до 2010 г., был представлен в базе данных генных мутаций рецепторов андрогенов [26]. Важно выяснить роль этих корегуляторов и взаимодействующих белков в каждом типе РМЖ [27].

## 6. Терапевтические подходы при АР-позитивном РМЖ

### 6.1. Андрогеновая терапия

О первых попытках андрогеновой терапии РМЖ сообщили немецкие исследователи Р. Ulrich и А. Loeser в 1939 г. [28]. Авторы описали несколько случаев значительного улучшения состояния больных с метастатическим РМЖ при внутримышечном и подкожном применении тестостерона пропионата. Затем последовало еще несколько подобных исследований. В 1946 г. М.А.Х. Cutler et al. описали несколько случаев такого же лечения метастатического РМЖ и проследили, что рецидив у пациенток развивался в течение 1 года. Наиболее длительный период улучшения состояния составлял 11 мес. Авторы пришли к выводу, что будет целесообразным отказаться от терапии тестостероном при метастатическом РМЖ. Поскольку у нескольких пациенток, которые получали паллиативное лечение тестостероном, рецидив заболевания возникал сразу после прекращения лечения, предлагалось, что терапия не должна прекращаться при достижении положительного эффекта [29]. При метастатическом поражении костей на фоне андрогеновой терапии отмечали снижение болевого синдрома, повышение аппетита, улучшение качества жизни, увеличение массы тела, пациентки смогли засыпать без применения наркотических средств [30].

В последние годы снова возрос интерес к андрогеновой терапии РМЖ. R. Glaser et al. сообщают, что женщины с симптомами гормональной недостаточности, которые получали фармакологические дозы тестостерона или комбинацию тестостерона с анастрозолом в виде подкожных имплантатов, имели более низкую частоту возникновения РМЖ [31]. Также лечение метастатического РМЖ у 53 пациенток путем введения имплантатов тестостерона с анастрозолом, помещенных в ткани молочной железы вокруг злокачественной опухоли, значительно уменьшало ее размер. Регрессия заболевания наблюдалась у 9 (17 %) пациенток, полная – у 2 %, частичная – у 15 %. Стабилизация процесса наблюдалась у 22 (41,5 %) больных. У остальных 22 (41,5 %) пациенток заболевание прогрессировало. Медиана общей выживаемости составляла 12 мес с начала лечения тестостероном. Данный препарат показал значительную терапевтическую

активность у пациенток с метастатическим РМЖ, при условии резистентности опухоли к гормональной терапии и прогрессировании заболевания.

В поисках препарата, оказывающего меньший спектр побочных эффектов, вместо тестостерона было предложено использовать его предшественник – дигидроэпиандростерон (ДГЭА). Преимуществом ДГЭА перед андрогенами являлось то, что ДГЭА в физиологических дозах превращается в андрогены только в специфических тканях-мишенях, которые обладают соответствующей ферментативной системой. При этом ДГЭА не оказывает влияния на другие ткани, сводя к минимуму потенциальные побочные эффекты, наблюдаемые при терапии андрогенами, вводимыми системно [32]. E. Lundström et al. сообщают об исследовании дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭАС), который является наиболее распространенным циркулирующим стероидом в организме человека. Исследователи утверждают, что хотя ДГЭАС не обладает сродством к АР, его неконъюгированный вариант – ДГЭА – обладает слабой андрогенной активностью с аффинностью к АР (соответствует 0,04 % от тестостерона) и также может действовать как антагонист АР в клетках РМЖ [22].

В 2018 г. сотрудниками Королевского колледжа хирургов (Ирландия) опубликованы результаты исследования селективных модуляторов рецепторов андрогенов (SARM), таких как энобосарм, так как они также могут выступать в качестве антагонистов РЭ [27]. Предполагается, что энобосарм будет эффективен при гормонзависимом РМЖ, так как в исследовании, анализирующем его действие при тройном негативном РМЖ, было отмечено отсутствие его эффективности. Кроме того, был исследован анаболический стероид CR1447 (4-гидрокситестостерон, 4-ОНТ), который применялся трансдермально в форме мази при РЭ+, АР+ и HER2– распространенном РМЖ. Данный препарат оказывает эффект двумя путями: как ингибитор ароматазы и как агонист АР.

### 6.2. Антиандрогеновая терапия

Несмотря на успехи андрогеновой терапии распространенного РМЖ в предыдущих исследованиях, существуют данные о положительном эффекте анти-АР-терапии. Последняя в основном применяется в терапии рака предстательной железы, в частности терапия препаратами бикалутамид, энзалутамид, которые блокируют АР, и ингибитором СYP17 (абиратор, который потенцирует синтез андрогенов). Результаты этих испытаний были положительными в отношении АР положительных тройных негативных опухолей (LAR-подтип).

**Энзалутамид** (Xtandi). Препарат ингибирует передачу сигналов АР через ряд различных механизмов: предотвращение связывания андрогеновых лигандов с АР с последующим ингибированием ядерной транслокации АР, а также предотвра-

щение связывания AP с ДНК [27]. По данным D.R. Cochrane et al., энзалутамид вызывает эффект на Э2-опосредованную пролиферацию клеток РМЖ, в отличие от бикалутамида. Препарат можно использовать для лечения AP+ РМЖ, независимо от статуса РЭ, поскольку он блокирует как андроген-, так и эстроген-опосредованный рост опухоли [33]. Результаты первого рандомизированного исследования энзалутамида при РМЖ были представлены на Онкологическом симпозиуме в Сан-Антонио (2017). Авторы показали значительное увеличение выживаемости без прогрессирования (до 16,5 мес) при РМЖ с позитивными гормональными рецепторами у пациенток, которые не получали никакой предшествующей эндокринной терапии при лечении комбинацией экземестана (ингибитора ароматазы) и энзалутамида. В контрольной группе выживаемость без прогрессирования составила 4,3 мес. Интересно отметить, что значительного улучшения безрецидивной выживаемости у пациенток, получавших предшествующую эндокринную терапию, не отмечалось. Энзалутамид также оценивается для лечения тройного негативного РМЖ. Во II фазе исследования Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (США, 2018), оценивающего клиническую эффективность и безопасность энзалутамида у пациенток с распространенным тройным негативным РМЖ, обнаружено, что препарат хорошо переносится и клинически эффективен [34]. Авторы разделяли пациенток на 2 группы: у первой показатель экспрессии AP  $\geq 0$  % (такой показатель отмечался как позитивный) и был выявлен в 80 % опухолей молочной железы, у второй – показатель экспрессии AP  $\geq 10$  % (выявлен в 55 % опухолей). В первой группе клиническая эффективность терапии составила 25 %, медиана общей выживаемости – 12,7 мес; во второй – 33 % и 17,6 мес соответственно. Это подчеркивает одну из главных проблем клинических испытаний AP рецепторов – отсутствие точной оценочной шкалы позитивной экспрессии AP. Данное клиническое исследование показывает, что ответ на анти-AP-терапию может напрямую зависеть от уровня экспрессии AP в клетках РМЖ.

В исследовании Королевского колледжа хирургов (Ирландия, 2018) приведены данные II фазы клинических испытаний, оценивающих эффективность и безопасность энзалутамида с трастузумабом у пациенток с HER2+, AP+ метастатическим РМЖ. Исследование не завершено, результаты,

опубликованные в 2018 г., показали клиническую эффективность терапии до 23,6 %, медиану безрецидивной выживаемости – до 105 дней [27].

**Бикалутамид.** В приведенном исследовании также изучаются эффекты другого AP-антагониста, бикалутамида, у пациенток с тройным негативным РМЖ. AP позитивность была установлена при экспрессии рецептора  $>10$  %, клиническая эффективность терапии достигла 19 % [27].

### 6.3. Сочетание химиотерапии и андрогеновой/антиандрогеновой терапии

В 1972 г. G.S. Jordan предположил, что при подборе андрогеновой терапии необходимо учитывать предшествующую терапию, так как при метастатическом РМЖ химиотерапия может оказывать неблагоприятное влияние на последующую гормонотерапию, направленную на AP [35]. I.S. Goldenberg et al., опровергая приведенную гипотезу, опубликовали данные исследования, в котором 18 пациенток получили химиотерапию до лечения калустероном (препарат группы андрогенов), из них 6 (35 %) продемонстрировали объективную регрессию опухоли в результате андрогеновой терапии [36]. AP-позитивный (+) тройной негативный РМЖ демонстрирует относительную резистентность к стандартной неоадьювантной химиотерапии и более низкую частоту полных патоморфологических ответов [37–39]. Данные исследования поднимают вопрос о возможности сочетания ингибиторов AP с неоадьювантной химиотерапией для улучшения ответа при AP (+) тройном негативном РМЖ. В настоящее время в Медицинском центре Канзасского университета ведется клиническое исследование II фазы для оценки частоты полного и приблизительно полного патоморфологического ответа при начальных стадиях AP (+) тройного негативного РМЖ с AP  $>10$  %. Проводится терапия энзалутамидом в сочетании с еженедельным введением паклитаксела [40].

### Заключение

Воздействие на AP является перспективным направлением в лечении LAR-подтипа тройного негативного РМЖ. В современных клинических исследованиях оценивается эффективность как андрогеновой терапии, так и с использованием блокаторов андрогеновых рецепторов. Однако наибольший интерес в последнее время представляет антиандрогеновая терапия с использованием препаратов энзалутамид и бикалутамид.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крылов А.В. Андрогены и РМЖ (обзор литературы). Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015; 14(5): 5–15. [Krylov A.Y., Krylov Y.V. Androgens and breast cancer (literature review). Herald of Vitebsk State Medical University. 2015; 14(5): 5–15. (in Russian)].
2. Ni M., Chen Y., Lim E., Wimberly H., Bailey S.T., Imai Y., Rimm D.L., Liu X.S., Brown M. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. Cancer cell. 2011 Jul; 20(1): 119–31. doi: 10.1016/j.ccr.2011.05.026.

3. 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. Modern Pathol. 2010 Feb; 23(2): 205–12. doi: 10.1038/modpathol.2009.159.

4. Ricciardi G.R.R., Adamo B., Ieni A., Licata L., Cardia R., Ferraro G., Franchina T., Tuccari G., Adamo V. Androgen receptor (AR), E-cadherin, and Ki67 as emerging targets and novel prognostic markers in triple-negative breast cancer (TNBC) patients. PloS one. 2015; 10(6): e0128368. doi: 10.1371/journal.pone.0128368.



5. *Kasashima S., Kawashima A., Ozaki S., Nakanuma Y.* Expression of 5 $\alpha$ -reductase in apocrine carcinoma of the breast and its correlation with clinicopathological aggressiveness. *Histopathology*. 2012 May; 60(6B): E517. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04214.x.
6. *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 1; 17(7): 1867–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2021.
7. *Рябчиков Д.А., Воронников И.К., Козлов Н.А., Чхиквадзе Н.В.* Андрогеновые рецепторы как фактор прогноза в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2017; 16(3): 40–45. [Ryabchikov D.A., Voronnikov I.K., Kozlov N.A., Chkhikvadze N.V. Androgen receptors as a factor of prognosis in various molecular-biological subtypes of breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(3): 40–45. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45
8. *Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K., Ikeda K., Tokunaga S., Nagahara H., Sakurai K., Inoue T., Nishiguchi Y.* Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*. 2008 Oct; 13(5): 431–5. doi: 10.1007/s10147-008-0770-6.
9. *Gonzalez-Angulo A.M., Stenke-Hale K., Palla S.L., Carey M., Agarwal R., Meric-Bertram F., Traina T.A., Hudis C., Hortobagyi G.N., Gerald W.L., Mills G.B., Hennessy B.T.* Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 1; 15(7): 2472–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1763.
10. *Bryan R.M., Mercer R.J., Bennett R.C., Rennie G.C., Lie T.H., Morgan F.J.* Androgen receptors in breast cancer. *Cancer*. 1984 Dec; 54(11): 2436–40.
11. *Macedo L.F., Guo Z., Tilghman S.L., Sabnis G.J., Qiu Y., Brodie A.* Role of androgens on MCF-7 breast cancer cell growth and on the inhibitory effect of letrozole. *Cancer Res*. 2006 Aug 1; 66(15): 7775–82.
12. *Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А., Токмаков В.В., Ващенко Л.Н., Бакулина С.М., Андрейко Е.А., Кут О.И.* Антиандрогенная терапия: новое направление таргетной терапии рака молочной железы? Современные проблемы науки и образования. 2017; 3: 6–6. [Shatova Yu.S., Franciyan E.M., Novikova I.A., Tokmakov V.V., Vashchenko L.N., Bakulina S.M., Andreyko E.A., Kut O.I. antiandrogen therapy: a new direction in targeted therapy for breast cancer? *Modern Problems of Science and Education*. 2017; 3: 6–6. (in Russian)].
13. *Agoff S.N., Swanson P.E., Linden H., Hawes S.E., Lavton 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.
14. *Park S., Koo J., Park H.S., Kim J.H., Choi S.Y., Lee J.H., Park B.W., Lee K.S.* Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Mar; 21(3): 488–92. doi: 10.1093/annonc/mdp510.
15. *Крылов А.Ю., Крылов Ю.В., Янченко В.В.* Экспрессия рецепторов андрогенов и C-Kit (CD117) в тройном негативном раке молочной железы. Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2016; 3: 85. [Krylov A.Y., Krylov Y.V., Yanchanka U.V. Expression of androgen receptor and C-Kit (CD 117) in triple negative breast cancer. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016; 3: 85. (in Russian)]. doi: 10.14427/jipai.2016.3.85.
16. *Rampurwala M., Wisinski K.B., O'Regan R.* Role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Clin Advan Hematol Oncology*. 2016 Mar; 14(3): 186–93.
17. *McNamara K.M., Moore N.L., Hickey T.E., Sasano H., Tilley W.D.* Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2014 Aug; 21(4): T161–81. doi: 10.1530/ERC-14-0243.
18. *Lanzino M., De Amicis F., McPhaul M.J., Marsico S., Panno M.L., Andò S.* Endogenous coactivator ARA70 interacts with ERA and modulates the functional ERalpha/AR interplay in MCF-7 cells. *J Biol Chem*. 2005 May 27; 280(21): 20421–30. doi: 10.1074/jbc.M413576200
19. *Peters A.A., Buchanan G., Ricciardelli C., Bianco-Miotto T., Centenera M.M., Harris J.M., Jindal S., Segara D., Jia L., Moore N.L., Henshall S.M., Birrell S.N., Coetzee G.A., Sutherland R.L., Butler L.M., Tilley W.D.* Androgen receptor inhibits estrogen receptor- $\alpha$  activity and is prognostic in breast cancer. *Cancer Res*. 2009; 69(15): 6131–40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0452.
20. *Birrell S.N., Bentel J.M., Hickey T.E., Ricciardelli C., Weger M.A., Horsfall D.J., Tilley W.D.* Androgens induce divergent proliferative responses in human breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995 May; 52(5): 459–67. doi: 10.1016/0960-0760(95)00005-k.
21. *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 Jun; 52(3): R257–65. doi: 10.1530/JME-14-0030.
22. *Lundström E., Carlström K., Naessen S., Söderqvist G.* Dehydroepiandrosterone and/or its metabolites: possible androgen receptor antagonistic effects on digitized mammographic breast density in normal breast tissue of postmenopausal women. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018 Aug 25; 35(1): /j/hmbci.2018.35.issue-1/hmbci-2018-0036/hmbci-2018-0036.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0036.
23. *Ahram M., Mustafa E., Zaza R., Abu Hammad S., Alhuhud M., Bawadi R., Zihlif M.* Differential expression and androgen regulation of microRNAs and metalloprotease 13 in breast cancer cells. *Cell Biol Int*. 2017; 41(12): 1345–55. doi: 10.1002/cbin.10841.
24. *Hackenberg R., Hofmann J., Hölzel F., Schulz K.D.* Stimulatory effects of androgen and antiandrogen on the in vitro proliferation of human mammary carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1988; 114(6): 593–601. doi: 10.1007/BF00398183.
25. *Birrell S.N., Hall R.E., Tilley W.D.* Role of the androgen receptor in human breast cancer. *J Mammary gland Biol Neoplasia*. 1998 Jan; 3(1): 95–103.
26. *Lenore K. Beitel.* Androgen receptor interacting proteins and co-regulators table [Internet]. URL: <http://androgendb.mcgill.ca/ARinteract.pdf> (cited 20.11.2019).
27. *McIlroy M., Bleach R.* The divergent function of androgen receptor in breast cancer: analysis of steroid mediators and tumour intracrinology. *Front Endocrinol*. 2018 Oct 26; 9: 594. doi: 10.3389/fendo.2018.00594.
28. *Adair F.E., Herrmann J.B.* The use of testosterone propionate in the treatment of advanced carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1946 Jun; 123: 1023–35.
29. *Culter M., Schlemenson M.* Treatment of advanced mammary cancer with testosterone. *JAMA*. 1948 Sep 18; 138(3): 187–90.
30. *Adair F.E.* Testosterone in the treatment of breast carcinoma. *Med Clin of North America*. 1948 Jan; 32: 18–36. doi: 10.1016/s0025-7125(16)35727-3.
31. *Glaser R., Dimitrakakis C.* Testosterone and breast cancer prevention. *Maturitas*. 2015; 82(3): 291–295. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.002.
32. *Labrie F., Luu-The V., Labrie C., Bélanger A., Simard J., Lin S.X., Pelletier G.* Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev*. 2003; 24(2): 152–82. doi: 10.1210/er.2001-0031.
33. *Cochrane 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*. 2014 Jan 22; 16(1): R7. doi: 10.1186/bcr3599.
34. *Traina T.A., Miller K., Yardley D.A., Eakle J., Schwartzberg L.S., O'Shaughnessy J., Gradishar W., Schmid P., Winer E., Kelly C., Nanda R., Gucaip A., Awada A., Garcia-Estevéz L., Trudeau M.E., Steinberg J., Upfal H., Tudor I.C., Peterson A., Cortes J.* Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 20; 36(9): 884–890. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3495.
35. *Gordan G.S.* Calusterone in the therapy for advanced breast cancer. *JAMA*. 1972; 219(4): 483–490. doi: 10.1001/jama.1972.03190300025008.
36. *Goldenberg I.S., Waters N., Ravdin R.S., Ansfield F.J., Segaloff A.* Androgenic therapy for advanced breast cancer in women: a report of the Cooperative Breast Cancer Group. *JAMA*. 1973 Mar 12; 223(11): 1267–8.
37. *Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul; 121(7): 2750–67. doi: 10.1172/JCI45014.
38. *Lehmann B.D., Jovanović B., Chen X., Estrada M.V., Johnson K.N., Shyr Y., Moses H.L., Sanders M.E., Pietenpol J.A.* Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS one*. 2016; 11(6): e0157368. doi: 10.1371/journal.pone.0157368.
39. *Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y., Zhang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Meric-Bertram F., Valero V., Lehmann B.D., Pietenpol J.A., Hortobagyi G.N., Symmans W.F., Ueno N.T.* Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1; 19(19): 5533–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799.
40. *Mina A., Yoder R., Sharma P.* Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer: current perspectives. *Oncotargets Ther*. 2017 Sep 20; 10: 4675–4685. doi: 10.2147/OTT.S126051.

Поступила/Received 04.07.2019

Принята в печать/Accepted 20.11.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Зикирходжаев Азиз Дильшодович**, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: azizz@mail.ru. SPIN-код: 8421-0364. AuthorID (РИНЦ): 701248. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

**Феденко Александр Александрович**, доктор медицинских наук, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9847-7668. AuthorID (РИНЦ): 823233. ORCID: 0000-0003-4927-5585.

**Старкова Марианна Валентиновна**, онколог отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7758-8806. AuthorID (РИНЦ): 973557. ORCID: 0000-0003-4141-8414.

**Суркова Виктория Сергеевна**, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2191-3876. AuthorID (РИНЦ): 1019118. ORCID: 0000-0002-2674-0416.

**Седова Мария Васильевна**, аспирант, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 7863-4915. ORCID: 0000-0001-5999-3164.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Зикирходжаев Азиз Дильшодович**: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Феденко Александр Александрович**: анализ обзора литературы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Старкова Марианна Валентиновна**: разработка концепции и дизайна, анализ научной работы.

**Суркова Виктория Сергеевна**: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных.

**Седова Мария Васильевна**: разработка структуры обзора литературы, отбор публикаций, составление черновика рукописи.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Aziz D. Zikiryakhodjaev**, MD, DSc, Head of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: azizz@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7141-2502.

**Aleksandr A. Fedenko**, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4927-5585.

**Marianna V. Starkova**, MD, Oncologist, Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4141-8414.

**Viktoriya S. Surkova**, MD, Pathologist, Pathologic Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2674-0416.

**Mariya V. Sedova**, MD, Resident of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5999-3164.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Aziz D. Zikiryakhodjaev**: critical revision for important intellectual content.

**Aleksandr A. Fedenko**: literature review, critical revision for important intellectual content.

**Marianna V. Starkova**: study conception and design, study analysis.

**Viktoriya S. Surkova**: data collection and analysis, statistical data analysis.

**Mariya V. Sedova**: literature review, structure of the literature review, drafting of the manuscript.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*