

УДК 616-006.699

DOI 10.34014/2227-1848-2021-2-83-96

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕН-РЕЦЕПТОР-ПОЗИТИВНОГО ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.С. Панченко¹, В.В. Родионов², С.В. Панченко¹, М.Г. Шарафутдинов¹

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

Данный литературный обзор посвящен рассмотрению прогностических, клинических и лечебных особенностей андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная злокачественная опухоль среди женского населения, на ее долю приходится около 21 % всех случаев злокачественных новообразований в Российской Федерации. Наиболее неблагоприятным подтипом РМЖ является трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ). ТНРМЖ – это подгруппа злокачественных опухолей молочной железы, характеризующихся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, наиболее часто поражающих женщин молодого возраста. Несмотря на высокую чувствительность к неоадьювантной полихимиотерапии, частота локорегионарного рецидива при ТНРМЖ остается высокой. Выживаемость при ТНРМЖ по сравнению с другими подтипами РМЖ ниже. Благодаря широкому внедрению молекулярно-генетических методов исследования в алгоритмы диагностики РМЖ можно утверждать, что ТНРМЖ – это гетерогенная группа опухолей с различным прогнозом, клиническими особенностями и ответом на лечение. В настоящее время лекарственная терапия ТНРМЖ опирается исключительно на системную химиотерапию, каких-либо мишеней для лечения этого вида опухолей в национальных стандартах не существует. Однако, согласно последним исследованиям, в терапии ТНРМЖ с успехом могут быть применены антиандрогенные препараты. Представляется перспективным изучение андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы по двум причинам. Первая – возможность ИГХ-диагностики в большинстве онкологических центров РФ, вторая – возможность использования доступного и относительно недорого вида лечения – эндокринной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, андроген-рецептор-позитивный трижды негативный рак молочной железы, андрогенные рецепторы, экспрессия андрогенных рецепторов, антиандрогенная терапия.

Рак молочной железы (РМЖ) – это заболевание, занимающее первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин как в России, так и во всем мире [1], на его долю приходится 24,5 % [2]. В Российской Федерации в 2019 г. было выявлено 73 918 новых случаев РМЖ. Рак этой локализации встречается в 21,2 % случаев. В Ульяновской области тенденции заболеваемости РМЖ аналогичны общероссийским, причем с каждым годом наблюдается ее рост [3].

Согласно данным GLOBACAN 2020 ежегодно от рака молочной железы в мире умирает около 685 000 женщин [2]. В 2019 г. в РФ стандартизированный показатель смертности от РМЖ составил 13,59 на 100 тыс. женского

населения, в Ульяновской области – 12,8 на 100 тыс. женского населения [3]. Несмотря на улучшение ранней диагностики, совершенствование программ лечения РМЖ, появление новых лекарственных препаратов, новых схем лечения, новых классификаций, основанных на данных молекулярно-генетических исследований, смертность от РМЖ по-прежнему остается высокой.

Можно предположить, что такая тенденция связана с гетерогенностью злокачественных опухолей молочной железы.

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – это группа гетерогенных по своему составу опухолей, для которых общим является отсутствие экспрессии эстрогеновых

и прогестероновых рецепторов (ЭР и ПР соответственно) и гиперэкспрессии Her2/neu-рецептора [4]. ТНРМЖ привлекает наибольшее внимание онкологов в связи с тем, что, несмотря на хороший ответ на системное лечение, является опухолью с наиболее неблагоприятным прогнозом [5]. Так, ТНРМЖ имеет более высокую чувствительность к неоадьювантной полихимиотерапии по сравнению с люминальными подтипами опухолей [6]. При этом показатели общей выживаемости по сравнению с другими подтипами РМЖ хуже [7]. Локорегионарный рецидив также наиболее часто наблюдается у больных ТНРМЖ [8].

В связи с развитием молекулярной медицины в настоящее время ведется изучение молекулярно-генетического портрета ТНРМЖ в целях поиска возможных мишеней для терапии [9].

Первой попыткой идентифицировать определенные подтипы РМЖ на основе генно-экспрессионного анализа явилось создание классификации С.М. Perou et al., в которой выделено 4 подтипа РМЖ: базально-подобный, Her2/neu-гиперэкспрессионный, люминальный и нормоподобный [10]. Дальнейшее изучение молекулярных особенностей РМЖ позволило выявить дополнительные подтипы: claudin-low, молекулярно-апокриновый [11, 12]. Появление классификации PAM-50 дало возможность на основании 50-генной модели прогнозировать чувствительность к химиотерапии у пациенток с низким риском локального рецидива [13].

В 2011 г. В.Д. Lehmann et al. на основании данных 587 пациентов с ТНРМЖ разработали классификацию, согласно которой выделяется 6 подтипов ТНРМЖ: базально-подобный 1 (BL1), базально-подобный 2 (BL2), мезенхимальный (M), мезенхимальный стволоподобный (MSL), иммуномодуляторный (IM), люминальный андрогенный (LAR) [14]. Для каждого из указанных подтипов характерно наличие аномально экспрессированных генов, участвующих в регуляции клеточно-опосредованных и ДНК-зависимых процессов [15].

Следующей попыткой изучить молекулярные особенности разных подтипов ТНРМЖ явилось создание классификации М.Д. Burstein et al. На основании данных

ДНК- и РНК-профилирования было выделено 4 подтипа ТНРМЖ: люминальный андрогенный (LAR), мезенхимальный (MES), базальный иммуносупрессивный (BLIS), базальный иммуноактивированный (BLIA) [16].

Согласно другой классификации ТНРМЖ, предложенной Y.-R. Lui et al. и основанной на анализе матричной РНК и длинной некодирующей РНК у 165 пациенток, определяют 4 кластера опухолей: иммуномодуляторный (IM), люминальный андрогенный (LAR), мезенхимальный (MES), базально-иммуносупрессивный (BLIS) [17]. Все вышеприведенные классификации направлены на подбор соответствующей прицельной терапии для каждого из названных подтипов [15].

Нам представляется перспективным изучение клинико-морфологических особенностей андроген-рецептор-позитивного ТНРМЖ по двум причинам. Первая – возможность ИГХ-диагностики в большинстве онкологических центров РФ, вторая – возможность использования доступного и относительно недорогого вида лечения – эндокринной терапии.

Андрогенный рецептор (АР) – это представитель семейства стероидных рецепторов, являющийся ядерным рецептором 1-го типа. В неактивном состоянии он находится в связи с образованием комплекса с белками теплового шока в цитоплазме клетки. Активация данного рецептора происходит за счет связывания с андрогенами (лигандами), проникающими в клетку через цитоплазматическую мембрану. АР после активации образует димеры и перемещается в ядро, где связывается с андрогенчувствительными элементами и обеспечивает реализацию действия гормона [18]. Данный путь активации АР называют лигандзависимым. Существуют также лиганднезависимые пути активации АР. К ним относят активацию действия АР через сигнальные пути PI3K/Akt, ERK, mTOR, Wnt/ β -catenin; через связь с белками, например FOXA1; инактивацию FOXO1 и активацию протеинкиназы [19, 20].

АР экспрессируется в 70 % образцов РМЖ различных иммуногистохимических (ИГХ) подтипов, причем чаще при опухолях ЭР+, чем при ЭР-. Так, в метаанализе, включавшем 19 исследований (7693 женщины),

было установлено соотношение опухолей ЭР+/АР+ и ЭР-/АР- как 74,8 и 31,8 % соответственно. В этом же исследовании было продемонстрировано, что при РМЖ экспрессия АР независима от коэкспрессии с ЭР и связана с лучшей общей и безрецидивной выживаемостью [21]. В большинстве исследований роль экспрессии АР при ЭР+-опухолях молочной железы связывают с благоприятным прогнозом [22–25].

Согласно данным литературы, при ТНРМЖ экспрессия АР встречается в 22–35 % случаев [26]. В настоящее время роль экспрессии АР при ТНРМЖ продолжает изучаться. На сегодняшний день о наличии или отсутствии экспрессии АР можно судить на основании ИГХ- [27] и молекулярно-генетического методов исследований [10, 14, 16].

К. Astvatsaturyan et al. было показано, что АР-экспрессия при ТНРМЖ ассоциируется с пожилым возрастом, большим размером опухолевого образования, высокой степенью дифференцировки опухоли, низким пролиферативным потенциалом, более частым вовлечением в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов. Различий безрецидивной выживаемости между группами АР+ и АР- получено не было [27].

В исследовании Р.У. Teoh et al., включавшем 97 женщин с ТНРМЖ, экспрессия АР была выявлена у 31 %. АР+-случаи коррелировали со степенью дифференцировки опухоли и не коррелировали с размером опухоли, стадией заболевания, статусом регионарных лимфатических узлов [28].

Т. Grellety показал, что при ТНРМЖ экспрессия АР чаще встречается у пожилых пациенток, связана с лучшим прогнозом и ассоциирована с Р1К3СА-активирующей мутацией [29].

Х.С. Nu et al. на основе анализа 360 случаев ТНРМЖ было установлено, что экспрессия АР коррелирует с лучшей безрецидивной и общей выживаемостью в неблагоприятной прогностической группе (молодой возраст, пременопауза, большой размер первичного опухолевого очага, вовлечение регионарных лимфатических узлов в опухолевый процесс (4 и более пораженных регионарных лимфоузла), поздняя стадия, высокая степень

дифференцировки, p53+, CK5/6-, высокий ki67) [30].

У. Qgawa et al., исследовав 227 пациенток с ТНРМЖ, показали, что наличие экспрессии АР ассоциируется с благоприятным течением заболевания [31]. У. Asano et al. на примере 190 случаев трижды негативного рака молочной железы выявили, что экспрессия АР – это благоприятный прогностический фактор [32].

Результаты метаанализа 13 исследований, включавших в общей сложности 2826 пациентов, продемонстрировали, что экспрессия АР при ТНРМЖ ассоциируется с более длительным безрецидивным периодом, а значит, с лучшим прогнозом для больных ТНРМЖ [33].

Противоположная точка зрения относительно роли экспрессии АР при ТНРМЖ была высказана J.E. Choi et al. По их данным, экспрессия АР при ТНРМЖ является предиктором худшей общей выживаемости. Причем авторы отмечают, что прогностическая значимость экспрессии АР имеет значение только у пациентов с начальной стадией заболевания (pT1N0) [34].

В исследовании I. Mrklic et al. экспрессия АР коррелировала с более запущенными формами заболевания (поздняя клиническая стадия, высокий митотический индекс, высокая степень дифференцировки опухоли, высокий индекс ki67). При этом авторы отмечали, что экспрессия АР никак не влияла на показатели общей и безрецидивной выживаемости [35].

Также существует точка зрения, что экспрессия АР при ТНРМЖ не является прогностическим фактором [36].

Определение статуса экспрессии АР при ТНРМЖ, по нашему мнению, имеет колоссальное значение для пациента, поскольку наличие экспрессии АР является мишенью при воздействии на опухоль. Исследования в этом направлении ведутся.

Так, А. Gucalp et al. у пациенток с ЭР/ПР-негативным и АР-позитивным метастатическим РМЖ получили 19 % клиническую эффективность (полный ответ, частичный ответ, стабилизация болезни в течение 6 мес.), 12-недельную безрецидивную выживаемость и приемлемую токсичность на фоне приема бикалутамида в дозе 150 мг ежедневно [37].

В настоящее время продолжается клиническое исследование применения бикалутамида у пациентов с метастатическим ТНРМЖ, продемонстрирована 20 % клиническая эффективность препарата [38].

В другом исследовании изучалась группа пациентов с АР-позитивным метастатическим ТНРМЖ, в качестве лекарственного препарата использовался энзалутамид, который также продемонстрировал свою эффективность: медиана общей выживаемости составила 16,5 мес., медиана выживаемости без прогрессирования – 3,3 мес. [39].

В настоящее время продолжается исследование NCT02689427, в котором изучается эффективность лечения пациентов с ранним АР+ТНРМЖ комбинацией паклитаксела и энзалутамида В, а также исследование NCT02580448, в котором анализируется действие севитеронела в группе пациентов с ТНРМЖ и ЭР+РМЖ [40].

Сообщается также об исследовании влияния абиратерона ацетата (селективный ингибитор 17 α -гидроксилиазы и С17,20-лиазы, снижающий биосинтез андрогенов) в комбинации с преднизолоном на группу из 30 пациентов с местнораспространенным или метастатическим АР+ТНРМЖ (исследование ClinicalTrials.gov identifier NCT01842321). Получена 20 % клиническая эффективность: 1 пациент – полный ответ, 5 пациентов – стабилизация заболевания, другие на момент публикации данных находились на лечении. Медиана без прогрессирования составила 2,8 мес. [41].

Т.А. Traina et al. сравнивали эффективность ежедневного приема энзалутамида в дозе 160 мг в двух группах пациентов с местнораспространенным и метастатическим ТНРМЖ: с экспрессией АР менее 10 % (исследуемая группа) и экспрессией АР более 10 % (контрольная группа) по данным ИГХ-исследования. Было продемонстрировано, что пациенты исследуемой группы характеризовались большими по сравнению с группой контроля медианой без прогрессирования (3,3 против 2,9 мес.) и медианой общей выживаемости (17,6 против 12,7 мес.) [42].

Согласно данным молекулярно-генетического исследования, экспрессия АР часто со-

четається с мутацией PI3K-сигнального пути [43, 44] и с мутацией CDK4/6 [45], что позволяет использовать данные мутации в качестве мишени при терапии [46, 47]. Наиболее частыми мутациями при ТНРМЖ являются TP53 (60–70 %), PIK3CA (около 10 %). К значительно реже встречающимся мутациям (1–5 %) относятся ERBB2, делеции PTEN, амплификации PIK3CA, KRAS, BRAF, EGFR, FGFR1, FGFR2, IGFR1, KIT, MET [48].

Таким образом, обоснована необходимость оценки активности АР при ТНРМЖ, поскольку она несет дополнительную прогностическую информацию об опухоли.

На наш взгляд, наиболее наглядным методом определения прогностической значимости какого-либо ИГХ-параметра при РМЖ является представление его в виде прогностической шкалы.

На сегодняшний день существует большое количество подобных шкал. Наиболее часто используемыми в рутинной практике являются шкала оценки экспрессии стероидных рецепторов (эстрогеновых и прогестероновых) Allred [49], ноттингемский прогностический индекс (НПИ) [48], шкала по определению суммарного балла злокачественности (СБЗ) [49].

В доступной литературе мы не нашли ни одной шкалы, оценивающей прогностическое значение активности андрогенных рецепторов при РМЖ, однако данные о некоторых исследованиях в этом направлении имеются. Так, О.И. Кит и соавт., изучая клинические особенности экспрессии АР у пациенток постменопаузального периода с первично-опербельным люминальным без гиперэкспрессии Her2/neu подтипом РМЖ, пришли к выводу, что экспрессия АР может использоваться как самостоятельный прогностический фактор. Они продемонстрировали, что при люминальном А подтипе РМЖ чаще встречается высокая и умеренная экспрессия данного рецептора, и заключили, что АР-экспрессия может служить благоприятным прогностическим фактором в этой группе. В случае с люминальным В без гиперэкспрессии Her2/neu подтипом РМЖ чаще регистрируется отрицательный/низкий уровень экспрессии АР, что ассо-

цируется с худшими показателями выживаемости [50].

Таким образом, проанализировав особенности клиники, диагностики и лечения андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы, можно заклю-

чить, что выявление экспрессии AR является важным дополнительным уточняющим методом диагностики при ТНРМЖ, влияющим на определение прогноза заболевания и выработку тактики лекарственной терапии указанного неблагоприятного подтипа ТНРМЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: учебник с компакт-диском. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 560.
2. GLOBOCAN 2020. URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660> (дата обращения: 27.04.2021).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252.
4. Pankaj Kumar, Rupali Aggarwal. An overview of triple-negative breast cancer. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 293 (2): 247–269. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341644/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1007/s00404-015-3859-y.
5. Lubna N. Chaudhary. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions. Semin. Oncol. 2020; 47 (4): 201–208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507668/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.006.
6. Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess, Fabrice André, Attila Tordai, Jaime A. Mejia, W. Fraser Symmans, Ana M. Gonzalez-Angulo, Bryan Hennessy, Marjorie Green, Massimo Cristofanilli, Gabriel N. Hortobagyi, Lajos Pusztai. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J. Clin. Oncol. 2008; 26 (8): 1275–1281. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250347/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
7. Xiaoxian Li, Jing Yang, Limin Peng, Aysegul A. Sahin, Lei Huo, Kevin C. Ward, Ruth O'Regan, Mylin A. Torres, Jane L. Meisel. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2017; 161 (2): 279–287. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888421/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1007/s10549-016-4059-6.
8. Marissa C. van Maaren, Linda de Munck, Luc J.A. Strobbe, Gabe S. Sonke, Pieter J. Westenend, Marjolein L. Smidt, Philip M.P. Poortmans, Sabine Siesling. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. Int. J. Cancer. 2019; 144 (2): 263–272. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368776/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1002/ijc.31914.
9. Zuzana Sporikova, Vladimira Koudelakova, Radek Trojanec, Marian Hajduch. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. Clin. Breast Cancer. 2018; 18 (5): e841–e850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146351/> (дата обращения: 16.04.2021). DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.023.
10. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnson H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406 (6797): 747–752. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1038/35021093.
11. Aleix Prat, Joel S. Parker, Olga Karginova, Cheng Fan, Chad Livasy, Jason I. Herschkowitz, Xiaoping He, Charles M. Perou. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. Breast Cancer Res. 2010; 12 (5): R68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813035/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1186/bcr2635.
12. Farmer Pierre, Bonnefoi Herve, Becette Veronique, Tubiana-Hulin Michele, Fumoleau Pierre, Larsimont Denis, Macgrogan Gaetan, Bergh Jonas, Cameron David, Goldstein Darlene, Duss Stephan, Nicoulaz Anne-Laure, Brisken Cathrin, Fiche Maryse, Delorenzi Mauro, Iggo Richard. Identification of molecular

- apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005; 24 (29): 4660–4671. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897907/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1038/sj.onc.1208561.
13. *Fitzal F., Filipits M., Fesl C., Rudas M., Greil R., Balic M., Moinfar F., Herz W., Dubsky P., Bartsch R., Ferree S., Schaper C., Gnant M.* PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2- disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br. J. Surg.* 2021; 108 (3): 308–314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608712/> (дата обращения: 17.04.2021). DOI: 10.1093/bjs/znaa089.
 14. *Brian D. Lehmann, Joshua A. Bauer, Xi Chen, Melinda E. Sanders, A. Bapsi Chakravarthy, Yu Shyr, Jennifer A. Pietenpol.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (7): 2750–2767. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633166/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1172/JCI45014.
 15. *Li Yin, Jiang-Jie Duan, Xiu-Wu Bian, Shi-Cang Yu.* Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020; 22 (1): 61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517735/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5.
 16. *Matthew D. Burstein, Anna Tsimelzon, Graham M. Poage, Kyle R. Covington, Alejandro Contreras, Suzanne A.W. Fuqua, Michelle I. Savage, C. Kent Osborne, Susan G. Hilsenbeck, Jenny C. Chang, Gordon B. Mills, Ching C. Lau, Powel H. Brown.* Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21 (7): 1688–1698. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208879/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
 17. *Yi-Rong Liu, Yi-Zhou Jiang, Xiao-En Xu, Ke-Da Yu, Xi Jin, Xin Hu, Wen-Jia Zuo, Shuang Hao, Jiong Wu, Guang-Yu Liu, Gen-Hong Di, Da-Qiang Li, Xiang-Huo He, Wei-Guo Hu, Zhi-Ming Shao.* Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975198/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1186/s13058-016-0690-8.
 18. *Clasina M. Venema, Rico D. Bense, Tessa G. Steenbruggen, Hilde H. Nienhuis, Si-Qi Qiu, Michel van Kruchten, Myles Brown, Rulla M. Tamimi, Geke A.P. Hospers, Carolina P. Schröder, Rudolf S.N. Fehrmann, Elisabeth G.E. de Vries.* Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor. *Pharmacol. Ther.* 2019; 200: 135–147 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077689/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.005.
 19. *Debashis Sarker, Alison H.M. Reid, Timothy A. Yap, Johann S. de Bono.* Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (15): 4799–4805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638457/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0125.
 20. *Min Ni, Yiwen Chen, Elgene Lim, Hallie Wimberly, Shannon T. Bailey, Yuuki Imai, David L. Rimm, X. Shirley Liu, Myles Brown.* Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell.* 2011; 20 (1): 119–131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741601/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1016/j.ccr.2011.05.026.
 21. *Francisco E. Vera-Badillo, Arnoud J. Templeton, Paulo de Gouveia, Ivan Diaz-Padilla, Philippe L. Bedard, Mustafa Al-Mubarak, Bostjan Seruga, Ian F. Tannock, Alberto Ocana, Eitan Amir.* Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Natl. Cancer Inst.* 2014; 106 (1): djt319. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273215/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1093/jnci/djt319.
 22. *Debora Basile, Marika Cinausero, Donatella Iacono, Giacomo Pelizzari, Marta Bonotto, Maria Grazia Vitale, Lorenzo Gerratana, Fabio Puglisi.* Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression. *Cancer Treat. Rev.* 2017; 61: 15–22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078133/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.09.006.
 23. *Ki-Tae Hwang, Young A. Kim, Jongjin Kim, Jeong Hwan Park, In Sil Choi, Kyu Ri Hwang, Young Jun Chai, Jin Hyun Park.* Influence of Androgen Receptor on the Prognosis of Breast Cancer. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (4): 1083. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290220/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.3390/jcm9041083.
 24. *Kevin H. Kensler, Elizabeth M. Poole, Yujing J. Heng, Laura C. Collins, Benjamin Glass, Andrew H. Beck, Aditi Hazra, Bernard A. Rosner, A. Heather Eliassen, Susan E. Hankinson, Eric P. Winer, Myles Brown, Rulla M. Tamimi.* Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival: Results From the

- Nurses' Health Studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019; 111 (7): 700–708. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445651/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1093/jnci/djy173.
25. *Barbara Tagliaferri, Erica Quaquareni, Raffaella Palumbo, Emanuela Balletti, Daniele Presti, Alberto Malovini, Manuela Agozzino, Cristina Maria Teragni, Andrea Terzoni, Antonio Bernardo, Laura Villani, Federico Sottotetti.* Role of androgen receptor expression in early stage ER+/PgR-/HER2-breast cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2020; 12: 1758835920958355. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994808/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1177/1758835920958355.
26. *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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982153/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.08.007.
27. *Kristine Astvatsaturyan, Yong Yue, Ann E. Walts, Shikha Bose.* Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0197827. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883487/> (дата обращения: 18.04.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0197827.
28. *Teoh P.Y., Tan G.C., Mahsin H., Wong Y.P.* Androgen receptor expression in triple negative breast carcinoma and its association with the clinicopathological parameters. *Malays J. Pathol.* 2019; 41 (2): 125–132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427547/> (дата обращения: 19.04.2021). PMID: 31427547.
29. *Thomas Grellety.* Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy. *Bull. Cancer.* 2020; 107 (4): 506–516. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145961/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.12.012.
30. *Xiao-Qing Hu, Wei-Li Chen, Hai-Guang Ma, Ke Jiang.* Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (34): 56364–56374. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915596/> (дата обращения: 19.05.2021). DOI: 10.18632/oncotarget.16913.
31. *Yoshinari Ogawa, Eishu Hai, Kanako Matsumoto, Katsumi Ikeda, Shinya Tokunaga, Hisashi Nagahara, Katsunobu Sakurai, Takeshi Inoue, Yukio Nishiguchi.* Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13 (5): 431–435. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946753/> (дата обращения: 19.05.2021). DOI: 10.1007/s10147-008-0770-6.
32. *Yuka Asano, Shinichiro Kashiwagi, Wataru Goto, Sayaka Tanaka, Tamami Morisaki, Tsutomu Takashima, Satoru Noda, Naoyoshi Onoda, Masahiko Ohsawa, Kosei Hirakawa, Masaichi Ohira.* Expression and Clinical Significance of Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2017; 9 (1): 4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067809> (дата обращения: 11.02.2020). DOI: 10.3390/cancers9010004.
33. *Changjun Wang, Bo Pan, Hanjiang Zhu, Yidong Zhou, Feng Mao, Yan Lin, Qianqian Xu, Qiang Sun.* Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A metaanalysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (29): 46482–46491. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27374089> (дата обращения 03.02.2020). DOI:10.18632/oncotarget.10208.
34. *Jung Eun Choi, Su Hwan Kang, Soo Jung Lee, Young Kyung Bae.* Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (1): 82–89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145503/> (дата обращения: 19.05.2021). DOI: 10.1245/s10434-014-3984-z.
35. *Ivana Mrklić, Zenon Pogorelić, Vesna Capkun, Snjezana Tomić.* Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochem.* 2013; 115 (4): 344–348. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23031358> (дата обращения: 11.02.2020). DOI: 10.1016/j.acthis.2012.09.006.
36. *Yan Shen, Fang Yang, Wenwen Zhang, Wei Song, Yuxiu Liu, Xiaoxiang Guan.* The Androgen Receptor Promotes Cellular Proliferation by Suppression of G-Protein Coupled Estrogen Receptor Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 43 (5): 2047–2061. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059676> (дата обращения: 03.02.2020). DOI: 10.1159/000484187.
37. *Ayca Gucalp, Sara Tolaney, Steven J. Isakoff, James N. Ingle, Minetta C. Liu, Lisa A. Carey, Kimberly Blackwell, Hope Rugo, Lisle Nabell, Andres Forero, Vered Stearns, Ashley S. Doane, Michael Danso, Mary Ellen Moynahan, Lamia F. Momen, Joseph M. Gonzalez, Arooj Akhtar, Dilip D. Giri, Sujata Patil,*

- Kimberly N. Feigin, Clifford A. Hudis, Tiffany A. Traina.* Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5505–5512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23965901/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327.
38. *Aristomenis Anestis, Ilianna Zoi, Athanasios G Papavassiliou, Michalis V. Karamouzis.* Androgen Receptor in Breast Cancer-Clinical and Preclinical Research Insights. *Molecules.* 2020; 25 (2): 358. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952272/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.3390/molecules25020358.
39. *Bonnefoi H., Grellety T., Tredan O., Saghatchian M., Dalenc F., Mailliez A., L'Haridon T., Cottu P., Abadie-Lacourtoisie S., You B., Mousseau M., Dauba J., Del Piano F., Desmoulins I., Coussy F., Madranges N., Grenier J., Bidard F.C., Proudhon C., MacGrogan G., Orsini C., Pulido M., Gonçalves A.* A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann. Oncol.* 2016; 27 (5): 812–818. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052658/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1093/annonc/mdw067.
40. *Tiffany A. Traina, Kathy Miller, Denise A. Yardley, Janice Eakle, Lee S. Schwartzberg, Joyce O'Shaughnessy, William Gradishar, Peter Schmid, Eric Winer, Catherine Kelly, Rita Nanda, Ayca Gucalp, Ahmad Awada, Laura Garcia-Estevéz, Maureen E. Trudeau, Joyce Steinberg, Hirdesh Uppal, Iulia Cristina Tudor, Amy Peterson, Javier Cortes.* Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (9): 884–890. URL: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.3495?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&utm_medium=cpc&utm_campaign=J_Clin_Oncol_TrendMD_0&utm_source=TrendMD (дата обращения: 19.04.2021). DOI:10.1200/JCO.2016.71.3495.
41. *Ayca Gucalp, Tiffany A. Traina.* Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr. Probl. Cancer.* 2016; 40 (2–4): 141–150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816190/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1016/j.crrprcancer.2016.09.004.
42. *Jack J. Chan, Tira J.Y. Tan, Rebecca A. Dent.* Novel therapeutic avenues in triple-negative breast cancer: PI3K/AKT inhibition, androgen receptor blockade, and beyond. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019; 11: 1758835919880429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636720/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1177/1758835919880429.
43. *Chun-Yu Liu, Ka-Yi Lau, Chia-Chi Hsu, Ji-Lin Chen, Chia-Han Lee, Tzu-Ting Huang, Yi-Ting Chen, Chun-Teng Huang, Po-Han Lin, Ling-Ming Tseng.* Combination of palbociclib with enzalutamide shows in vitro activity in RB proficient and androgen receptor positive triple negative breast cancer cells. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261702/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0189007.
44. *Carsten Denkert, Cornelia Liedtke, Andrew Tutt, Gunter von Minckwitz.* Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet.* 2017; 389 (10087): 2430–2442. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939063/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
45. *Gagan K. Gupta, Amber L. Collier, Dasom Lee, Richard A. Hoefler, Vasilena Zheleva, Lauren L. Siewertsz van Reesema, Angela M. Tang-Tan, Mary L. Guye, David Z. Chang, Janet S. Winston, Billur Samli, Rick J. Jansen, Emanuel F. Petricoin, Matthew P. Goetz, Harry D. Bear, Amy H. Tang.* Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (9): 2392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846967/> (дата обращения: 19.04.2021). DOI: 10.3390/cancers12092392.
46. *Giampaolo Bianchini, Justin M. Balko, Ingrid A. Mayer, Melinda E. Sanders, Luca Gianni.* Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13 (11): 674–690. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184417/> (дата обращения: 25.04.2021). DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.66.
47. *Renata Dalmaschio Daltoé, Klesia Pirola Madeira, Alex Assis de Carvalho, Lucas Cunha Dias de Rezende, Ian Victor Silva, Leticia Batista Azevedo Rangel.* Evaluation of the progesterone receptor status in breast cancer using three different antibodies: a comparison by Allred score system. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 7 (1): 331–339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427354/> (дата обращения: 25.04.2021). PMID: 24427354; PMCID: PMC3885488.

48. Blamey R.W., Ellis I.O., Pinder S.E., Lee A.H.S., Macmillan R.D., Morgan D.A.L., Robertson J.F.R., Mitchell M.J., Ball G.R., Haybittle J.L., Elston C.W. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur. J. Cancer*. 2007; 43 (10): 1548–1555. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321736/> (дата обращения: 25.04.2021). DOI: 10.1016/j.ejca.2007.01.016.
49. Кометова В.В., Занкин В.В., Хайруллин Р.М., Родионов В.В. Патент РФ № 2547561; 2013.
50. Кут О.И., Шатова Ю.С., Токмаков В.В. Уровень экспрессии андрогенов в опухолевой ткани и его прогностическое значение при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-ekspressii-retseptorov-androgenov-v-opuholevoy-tkani-i-ego-prognosticheskoe-znachenie-pri-lyuminalnom-pervichno-operabelnom> (дата обращения 04.04.2021). DOI: 10.17816/KMJ2019-112.

Поступила в редакцию 15.03.2021; принята 24.05.2021.

Авторский коллектив

Панченко Иван Сергеевич – аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: pan91ch@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7923-4317>.

Родионов Валерий Витальевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением патологии молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0096-7126>.

Панченко Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: pan63ch@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9006-2023>.

Шарафутдинов Марат Гакифович – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mgshar@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8782-4111>.

Образец цитирования

Панченко И.С., Родионов В.В., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г. Особенности клиники, прогноза и лечения андроген-рецептор-позитивного трижды негативного рака молочной железы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 2: 83–96. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-83-96.

CLINICAL CHARACTERISTICS, PROGNOSIS AND TREATMENT OF ANDROGEN-RECEPTOR-POSITIVE TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

I.S. Panchenko¹, V.V. Rodionov², S.V. Panchenko¹, M.G. Sharafutdinov¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

This literature review focuses on the prognostic, clinical, and therapeutic characteristics of androgen receptor-positive triple-negative breast cancer.

Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor among the female population. It accounts for about 21 % of all malignant neoplasms in Russia. The most unfavorable BC subtype is triple negative breast cancer (TNBC). TNBC is a subgroup of malignant breast tumors characterized by an aggressive progress and poor prognosis. It mostly affects young women. Despite the high sensitivity to neoadjuvant

polychemotherapy, locoregional recurrence rate for TNBC is rather high. Survival rate for patients with TNBC is lower compared to patients with other BC subtypes. Due to the widespread introduction of molecular genetic research methods into the algorithms for BC diagnosis, we can claim that TNBC is a heterogeneous group of tumors with different prognosis, clinical characteristics and response to therapy. Currently, drug therapy for TNBC is based solely on systemic chemotherapy. National treatment standards do not suggest any methods to treat this type of tumor. However, according to recent studies, antiandrogenic drugs can be successfully used in the TNBC therapy. The study of androgen receptor-positive triple-negative breast cancer seems promising for two reasons. The first reason is the availability of IHC diagnostics in most oncological centers in Russia. The second reason is the availability of relatively inexpensive endocrine therapy.

Keywords: breast cancer, triple negative breast cancer, androgen receptor positive triple negative breast cancer, androgen receptors, androgen receptor expression, antiandrogen therapy.

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

References

1. Chissov V.I., Dar'yalova S.L. *Onkologiya: uchebnik s kompakt-diskom* [Oncology: textbook with CD]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 560 (in Russian).
2. *GLOBOCAN 2020*. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660> (accessed: April 27, 2021).
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu* [Malignant neoplasms in Russia in 2019]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. 252 (in Russian).
4. Pankaj Kumar, Rupali Aggarwal. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293 (2): 247–269. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341644/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1007/s00404-015-3859-y.
5. Lubna N. Chaudhary. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions. *Semin. Oncol.* 2020; 47 (4): 201–208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507668/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.006.
6. Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess, Fabrice André, Attila Tordai, Jaime A. Mejia, W. Fraser Symmans, Ana M. Gonzalez-Angulo, Bryan Hennessy, Marjorie Green, Massimo Cristofanilli, Gabriel N. Hortobagyi, Lajos Pusztai. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (8): 1275–1281. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18250347/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
7. Xiaoxian Li, Jing Yang, Limin Peng, Aysegul A. Sahin, Lei Huo, Kevin C. Ward, Ruth O'Regan, Mylin A. Torres, Jane L. Meisel. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017; 161 (2): 279–287. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888421/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1007/s10549-016-4059-6.
8. Marissa C. van Maaren, Linda de Munck, Luc J.A. Strobbe, Gabe S. Sonke, Pieter J. Westenend, Marjolein L. Smidt, Philip M.P. Poortmans, Sabine Siesling. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int. J. Cancer.* 2019; 144 (2): 263–272. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368776/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1002/ijc.31914.
9. Zuzana Sporikova, Vladimira Koudelakova, Radek Trojanec, Marian Hajduch. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer.* 2018; 18 (5): e841–e850. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146351/> (accessed: April 16, 2021). DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.023.
10. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Aksten L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406 (6797): 747–752. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963602/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1038/35021093.
11. Aleix Prat, Joel S. Parker, Olga Karginova, Cheng Fan, Chad Livasy, Jason I. Herschkowitz, Xiaping He, Charles M. Perou. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of

- breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12 (5): R68. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813035/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1186/bcr2635.
12. Farmer Pierre, Bonnefoi Herve, Becette Veronique, Tubiana-Hulin Michele, Fumoleau Pierre, Larsimont Denis, Macgrogan Gaetan, Bergh Jonas, Cameron David, Goldstein Darlene, Duss Stephan, Nicoulaz Anne-Laure, Brisken Cathrin, Fiche Maryse, Delorenzi Mauro, Iggo Richard. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene.* 2005; 24 (29): 4660–4671. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897907/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1038/sj.onc.1208561.
 13. Fitzal F., Filipits M., Fesl C., Rudas M., Greil R., Balic M., Moinfar F., Herz W., Dubsy P., Bartsch R., Ferree S., Schaper C., Gnant M. PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2- disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br. J. Surg.* 2021; 108 (3): 308–314. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608712/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1093/bjs/znaa089.
 14. Brian D. Lehmann, Joshua A. Bauer, Xi Chen, Melinda E. Sanders, A. Bapsi Chakravarthy, Yu Shyr, Jennifer A. Pietenpol. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (7): 2750–2767. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21633166/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1172/JCI45014.
 15. Li Yin, Jiang-Jie Duan, Xiu-Wu Bian, Shi-Cang Yu. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020; 22 (1): 61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517735/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5.
 16. Matthew D. Burstein, Anna Tsimelzon, Graham M. Poage, Kyle R. Covington, Alejandro Contreras, Suzanne A.W. Fuqua, Michelle I. Savage, C. Kent Osborne, Susan G. Hilsenbeck, Jenny C. Chang, Gordon B. Mills, Ching C. Lau, Powel H. Brown. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21 (7): 1688–1698. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25208879/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
 17. Yi-Rong Liu, Yi-Zhou Jiang, Xiao-En Xu, Ke-Da Yu, Xi Jin, Xin Hu, Wen-Jia Zuo, Shuang Hao, Jiong Wu, Guang-Yu Liu, Gen-Hong Di, Da-Qiang Li, Xiang-Huo He, Wei-Guo Hu, Zhi-Ming Shao. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975198/> (accessed: April 17, 2021). DOI: 10.1186/s13058-016-0690-8.
 18. Clasina M. Venema, Rico D. Bense, Tessa G. Steenbruggen, Hilde H. Nienhuis, Si-Qi Qiu, Michel van Kruchten, Myles Brown, Rulla M. Tamimi, Geke A.P. Hospers, Carolina P. Schröder, Rudolf S.N. Fehrmann, Elisabeth G.E. de Vries. Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor. *Pharmacol. Ther.* 2019; 200: 135–147 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077689/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.005.
 19. Debashis Sarker, Alison H.M. Reid, Timothy A. Yap, Johann S. de Bono. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (15): 4799–4805. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638457/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0125.
 20. Min Ni, Yiwen Chen, Elgene Lim, Hallie Wimberly, Shannon T. Bailey, Yuuki Imai, David L. Rimm, X. Shirley Liu, Myles Brown. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell.* 2011; 20 (1): 119–131. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741601/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1016/j.ccr.2011.05.026.
 21. Francisco E. Vera-Badillo, Arnoud J. Templeton, Paulo de Gouveia, Ivan Diaz-Padilla, Philippe L. Beaudard, Mustafa Al-Mubarak, Bostjan Seruga, Ian F. Tannock, Alberto Ocana, Eitan Amir. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Natl. Cancer Inst.* 2014; 106 (1): djt319. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273215/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1093/jnci/djt319.
 22. Debora Basile, Marika Cinausero, Donatella Iacono, Giacomo Pelizzari, Marta Bonotto, Maria Grazia Vitale, Lorenzo Gerratana, Fabio Puglisi. Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression. *Cancer Treat. Rev.* 2017; 61: 15–22. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29078133/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.09.006.
 23. Ki-Tae Hwang, Young A. Kim, Jongjin Kim, Jeong Hwan Park, In Sil Choi, Kyu Ri Hwang, Young Jun Chai, Jin Hyun Park. Influence of Androgen Receptor on the Prognosis of Breast Cancer. *J. Clin. Med.*

- 2020; 9 (4): 1083. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290220/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.3390/jcm9041083.
24. Kevin H. Kensler, Elizabeth M. Poole, Yujing J. Heng, Laura C. Collins, Benjamin Glass, Andrew H. Beck, Aditi Hazra, Bernard A. Rosner, A. Heather Eliassen, Susan E. Hankinson, Eric P. Winer, Myles Brown, Rulla M. Tamimi. Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival: Results From the Nurses' Health Studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019; 111 (7): 700–708. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445651/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1093/jnci/djy173.
25. Barbara Tagliaferri, Erica Quaquarini, Raffaella Palumbo, Emanuela Balletti, Daniele Presti, Alberto Malovini, Manuela Agozzino, Cristina Maria Teragni, Andrea Terzoni, Antonio Bernardo, Laura Villani, Federico Sottotetti. Role of androgen receptor expression in early stage ER+/PgR-/HER2-breast cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2020; 12: 1758835920958355. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994808/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1177/1758835920958355.
26. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982153/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.08.007.
27. Kristine Astvatsaturyan, Yong Yue, Ann E. Walts, Shikha Bose. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0197827. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883487/> (accessed: April 18, 2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0197827.
28. Teoh P.Y., Tan G.C., Mahsin H., Wong Y.P. Androgen receptor expression in triple negative breast carcinoma and its association with the clinicopathological parameters. *Malays J. Pathol.* 2019; 41 (2): 125–132. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427547/> (accessed: April 19, 2021). PMID: 31427547.
29. Thomas Grellety. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy. *Bull. Cancer.* 2020; 107 (4): 506–516. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145961/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.12.012.
30. Xiao-Qing Hu, Wei-Li Chen, Hai-Guang Ma, Ke Jiang. Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (34): 56364–56374. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915596/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.18632/oncotarget.16913.
31. Yoshinari Ogawa, Eishu Hai, Kanako Matsumoto, Katsumi Ikeda, Shinya Tokunaga, Hisashi Nagahara, Katsunobu Sakurai, Takeshi Inoue, Yukio Nishiguchi. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13 (5): 431–435. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946753/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1007/s10147-008-0770-6.
32. Yuka Asano, Shinichiro Kashiwagi, Wataru Goto, Sayaka Tanaka, Tamami Morisaki, Tsutomu Takashima, Satoru Noda, Naoyoshi Onoda, Masahiko Ohsawa, Kosei Hirakawa, Masaichi Ohira. Expression and Clinical Significance of Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer Cancers. *Cancers (Basel).* 2017; 9 (1): 4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067809> (accessed: February 11, 2020). DOI: 10.3390/cancers9010004.
33. Changjun Wang, Bo Pan, Hanjiang Zhu, Yidong Zhou, Feng Mao, Yan Lin, Qianqian Xu, Qiang Sun. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A metaanalysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (29): 46482–46491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27374089> (accessed: February 03, 2020). DOI:10.18632/oncotarget.10208.
34. Jung Eun Choi, Su Hwan Kang, Soo Jung Lee, Young Kyung Bae. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (1): 82–89. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25145503/> (accessed: May 19, 2021). DOI: 10.1245/s10434-014-3984-z.
35. Ivana Mrklić, Zenon Pogorelić, Vesna Capkun, Snjenzana Tomić. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochem.* 2013; 115 (4): 344–348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23031358> (accessed: February 11, 2020). DOI: 10.1016/j.ac-this.2012.09.006.
36. Yan Shen, Fang Yang, Wenwen Zhang, Wei Song, Yuxiu Liu, Xiaoxiang Guan. The Androgen Receptor Promotes Cellular Proliferation by Suppression of G-Protein Coupled Estrogen Receptor Signaling in

- Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 43 (5): 2047–2061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059676> (accessed: February 03, 2020). DOI: 10.1159/000484187.
37. Ayca Gucalp, Sara Tolaney, Steven J. Isakoff, James N. Ingle, Minetta C. Liu, Lisa A. Carey, Kimberly Blackwell, Hope Rugo, Lisle Nabell, Andres Forero, Vered Stearns, Ashley S. Doane, Michael Danso, Mary Ellen Moynahan, Lamia F. Momen, Joseph M. Gonzalez, Arooj Akhtar, Dilip D. Giri, Sujata Patil, Kimberly N. Feigin, Clifford A. Hudis, Tiffany A. Traina. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5505–5512. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23965901/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327.
38. Aristomenis Anestis, Ilianna Zoi, Athanasios G Papavassiliou, Michalis V. Karamouzis. Androgen Receptor in Breast Cancer—Clinical and Preclinical Research Insights. *Molecules.* 2020; 25 (2): 358. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952272/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.3390/molecules25020358.
39. Bonnefoi H., Grellety T., Tredan O., Saghatchian M., Dalenc F., Mailliez A., L'Haridon T., Cottu P., Abadie-Lacourtoisie S., You B., Mousseau M., Dauba J., Del Piano F., Desmoulins I., Coussy F., Madranges N., Grenier J., Bidard F.C., Proudhon C., MacGrogan G., Orsini C., Pulido M., Gonçalves A. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann. Oncol.* 2016; 27 (5): 812–818. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052658/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1093/annonc/mdw067.
40. Tiffany A. Traina, Kathy Miller, Denise A. Yardley, Janice Eakle, Lee S. Schwartzberg, Joyce O'Shaughnessy, William Gradishar, Peter Schmid, Eric Winer, Catherine Kelly, Rita Nanda, Ayca Gucalp, Ahmad Awada, Laura Garcia-Estevez, Maureen E. Trudeau, Joyce Steinberg, Hirdesh Uppal, Iulia Cristina Tudor, Amy Peterson, Javier Cortes. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (9): 884–890. Available at: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.3495?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&utm_medium=cpc&utm_campaign=J_Clin_Oncol_TrendMD_0&utm_source=TrendMD (accessed: April 19, 2021). DOI:10.1200/JCO.2016.71.3495.
41. Ayca Gucalp, Tiffany A. Traina. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr. Probl. Cancer.* 2016; 40 (2-4): 141–150. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816190/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2016.09.004.
42. Jack J. Chan, Tira J.Y. Tan, Rebecca A. Dent. Novel therapeutic avenues in triple-negative breast cancer: PI3K/AKT inhibition, androgen receptor blockade, and beyond. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019; 11: 1758835919880429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636720/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1177/1758835919880429.
43. Chun-Yu Liu, Ka-Yi Lau, Chia-Chi Hsu, Ji-Lin Chen, Chia-Han Lee, Tzu-Ting Huang, Yi-Ting Chen, Chun-Teng Huang, Po-Han Lin, Ling-Ming Tseng. Combination of palbociclib with enzalutamide shows in vitro activity in RB proficient and androgen receptor positive triple negative breast cancer cells. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261702/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0189007.
44. Carsten Denkert, Cornelia Liedtke, Andrew Tutt, Gunter von Minckwitz. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *Lancet.* 2017; 389 (10087): 2430–2442. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939063/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0.
45. Gagan K. Gupta, Amber L. Collier, Dasom Lee, Richard A. Hoefler, Vasilena Zheleva, Lauren L. Siewerts van Reesema, Angela M. Tang-Tan, Mary L. Guye, David Z. Chang, Janet S. Winston, Billur Samli, Rick J. Jansen, Emanuel F. Petricoin, Matthew P. Goetz, Harry D. Bear, Amy H. Tang. Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (9): 2392. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846967/> (accessed: April 19, 2021). DOI: 10.3390/cancers12092392.
46. Giampaolo Bianchini, Justin M. Balko, Ingrid A. Mayer, Melinda E. Sanders, Luca Gianni. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13 (11): 674–690. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184417/> (accessed: April 25, 2021). DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.66.

47. Renata Dalmaschio Daltoé, Klesia Pirola Madeira, Alex Assis de Carvalho, Lucas Cunha Dias de Rezende, Ian Victor Silva, Leticia Batista Azevedo Rangel. Evaluation of the progesterone receptor status in breast cancer using three different antibodies: a comparison by Allred score system. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013; 7 (1): 331–339. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427354/> (accessed: April 25, 2021). PMID: 24427354; PMCID: PMC3885488.
48. Blamey R.W., Ellis I.O., Pinder S.E., Lee A.H.S., Macmillan R.D., Morgan D.A.L., Robertson J.F.R., Mitchell M.J., Ball G.R., Haybittle J.L., Elston C.W. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur. J. Cancer.* 2007; 43 (10): 1548–1555. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321736/> (accessed: April 25, 2021). DOI: 10.1016/j.ejca.2007.01.016.
49. Kometova V.V., Zankin V.V., Khayrullin R.M., Rodionov V.V. *Patent RF № 2547561*; 2013 (in Russian).
50. Kit O.I., Shatova Yu.S., Tokmakov V.V. Uroven' ekspressii androgenov v opukholevoy tkani i ego prognosticheskoe znachenie pri lyuminal'nom pervichno-operabel'nom rake molochnoy zhelezy bez giperekspressii Her2/neu u zhenshchin v postmenopauze [Androgen expression rate in tumor tissue and its prognostic value in primary operable luminal breast cancer without Her2/neu overexpression in postmenopausal women]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-ekspressii-retseptorov-androgenov-v-opuholevoy-tkani-i-ego-prognosticheskoe-znachenie-pri-lyuminalnom-pervichno-operabel'nom/> (accessed: April 04, 2021). DOI: 10.17816/KMJ2019-112.

Received 15 March 2021; accepted 24 May 2021.

Information about the authors

Panchenko Ivan Sergeevich, Post-graduate Student, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: pan91ch@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7923-4317>.

Rodionov Valeriy Vital'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russia, Moscow, Akademik Oparin St., 4; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0096-7126>.

Panchenko Sergey Viktorovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: pan63ch@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9006-2023>.

Sharafutdinov Marat Gakifovich, Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Oncology and Radiation Diagnostics, Medical Department named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mgshar@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8782-4111>.

For citation

Panchenko I.S., Rodionov V.V., Panchenko S.V., Sharafutdinov M.G. Osobennosti kliniki, prognoza i lecheniya androgen-retseptor-pozitivnogo trizhdy negativnogo raka molochnoy zhelezy [Clinical features, prognosis and treatment of androgen-receptor-positive triple-negative breast cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2021; 2: 83–96. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-83-96 (in Russian).