

І.Б. Щепотін*, О.С. Зотов, Р.В. Любота, М.Ф. Анікусько**, І.І. Любота**

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ АНДРОГЕНІВ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Національний інститут раку

**Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань в Україні. За даними Національного канцер-реєстра України, стандартизований показник захворюваності на РМЗ 2012 року склав 67,1 випадку на 100 тис. жіночого населення. Хоча захворюваність на злоякісні новоутворення молочних залоз постійно збільшується, смертність від них має тенденцію до зменшення [1]. З біологічної точки зору РМЗ – це неоднорідна група пухлин, які відрізняються за клінічним перебігом і чутливістю до лікування. Проте, навіть, морфологічно аналогічні пухлини мають різну чутливість до медикаментозної та променевої терапії, що визначає їх клінічний перебіг. Ці відмінності обумовлено обмеженістю морфологічної класифікації РМЗ для визначення прогнозу перебігу й тактики медикаментозного лікування. Дослідження експресії генів клітинами РМЗ та їх кореляції з фенотиповими проявами дозволили доповнити морфологічну класифікацію шляхом виділення молекулярних підтипів. На підставі імуногістохімічного фенотипу карциноми молочної залози можна класифікувати мінімум на 5 молекулярних підтипів, які відрізняються між собою за прогнозом перебігу,

відповіддю на медикаментозну терапію і показниками загального та безрецидивного виживання хворих [34, 44-46]. Молекулярні підтипи РМЗ, які мають принципове клінічне значення, згідно з рекомендаціями European Society of Medical Oncology (ESMO) наведено у табл. 1 [42].

Молекулярний підтип РМЗ є провідним чинником у визначенні тактики системної протипухлинної та/або цільової терапії. Проте у зв'язку з тим, що деякі пухлини характеризуються терапевтичною резистентністю та/або не мають потенційних мішеней для цільової терапії, існуючі критерії прогнозу перебігу та визначення тактики лікування хворих на РМЗ вимагають доповнення. Останнім часом з'являється велика кількість досліджень, результати яких свідчать про прогностичне та терапевтичне значення наявності рецепторів андрогенів (АР) у карциномах молочної залози [6, 15, 27, 35, 39, 43]. Даний огляд літератури має на меті визначити прогностичний і терапевтичний потенціал АР у хворих на РМЗ.

МЕТАБОЛІЗМ АНДРОГЕНІВ У ЖІНОК

В організмі дорослої жінки продукуються такі андрогени: дегідроепіандростендіону сульфат

Таблиця 1

Сурогатні критерії визначення молекулярних підтипів раку молочної залози

Молекулярний підтип	Імуногістохімічний портрет			
	ER	PR	Her2/neu	Ki-67
Luminal A	+	≥20%	-	≤20%
Luminal B HER2-негативний	+	<20%*	-	>20%*
Luminal B HER2-позитивний	+	будь-яка	гіперекспресія	будь-який
HER2+	-	-	гіперекспресія	будь-який
Basal-like (Triple negative)	-	-	-	будь-який

Примітка: ER – рецептори до естрогенів; PR – рецептори до прогестерону; Her2/neu – C-erbB-2 рецептори, * – наявність хоча б одного з показників.

(ДГАС), дегідроепіандростендіон (ДГА), андростендіон (АСн), андростендіол (АСл), тестостерон (Т) і дигідротестостерон (ДГТ). Середні концентрації фракцій андрогенів у плазмі крові здорових жінок репродуктивного віку наведено у табл. 2 [24].

Слід зазначити, що ДГАС, ДГА та АСн не здатні

Таблиця 2

Середня концентрація основних андрогенів у плазмі крові жінок репродуктивного віку

Фракція андрогенів	Концентрація у плазмі крові	
	нг/мл	нмоль/л
ДГАС	1700	4630
ДГА	4,2	14,6
АСн	1,76	6,1
АСл	0,75	2,6
Т	0,39	1,3
ДГТ	0,19	0,65

зв'язуватись та активувати АР, і є лише попередниками у синтезі тестостерону, ДГТ та естрогенів (рис. 1). Отже, фізіологічно активними андрогенами, здатними активувати АР, можна вважати лише тестостерон і дигідротестостерон. Близько 25-35% Т зв'язано з альбумінами крові та 65-75% – із глобуліном, що зв'язує статеві гормони (SHBG), і лише 1-3% вільно циркулює в крові [10]. Тестостерон у тканинах-мішенях під дією ферментів 5 α -редуктази або ароматази перетворюється відповідно на ДГТ або естрадіол. ДГТ не здатний ароматизуватися і тому, зв'язуючись з АР, зумовлює справжні (прямі) біологічні ефекти андрогенів, а ароматизований Т (естрадіол) активує ER, що обумовлює опосередковані (естрогенові) біологічні ефекти андрогенів [5, 41].

В організмі жінок репродуктивного віку андрогени синтезуються в основному в яєчниках, надниркових залозах (НЗ) і периферичних тканинах (жирова тканина, молочна залоза тощо). Внесок яєчників

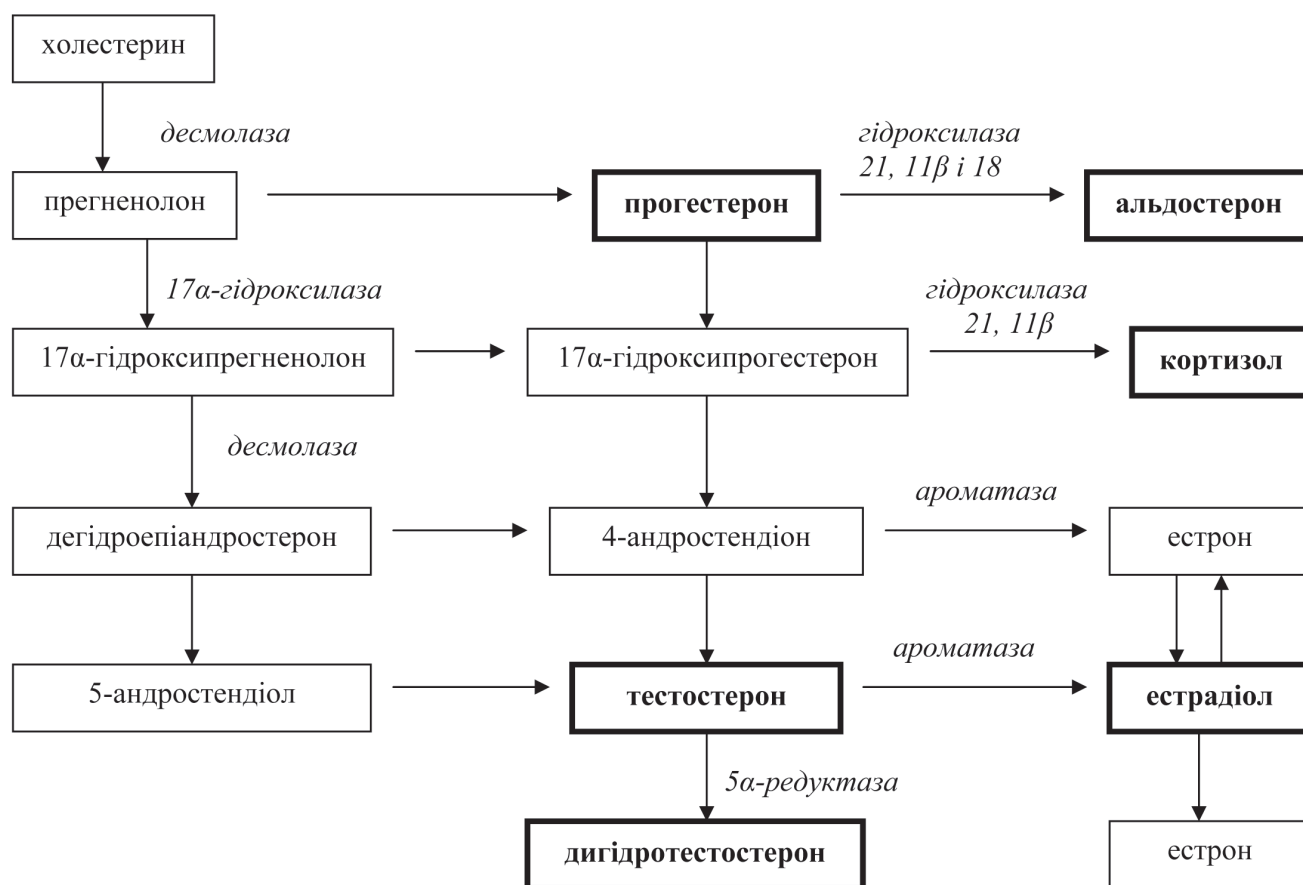


Рис. 1. Схема синтезу стероїдних гормонів.

і НЗ у синтез різних фракцій андрогенів є різним (рис. 2). Так, 25% добової кількості Т продукується яєчниками, 25% – НЗ і близько 50% утворюється шляхом перетворення АСн у периферичних тканинах. Половина денної кількості АСн продукується у НЗ, решта – у яєчниках. У НЗ синтезується 90% ДГА та майже 100% ДГАС [47]. Продукція андрогенів яєчниками та НЗ залежить від фази менструального циклу. У ранній фолікуліновій фазі добова продукція андрогенів превалює у НЗ, а у міру дозрівання фолікула домінуючими у синтезі АСн і Т стають яєчники. У менопаузі основним джерелом ендогенних андрогенів є НЗ і жирова тканина (у т. ч. жирова тканина молочних залоз) [12].

Дослідження вмісту андрогенів у молочній залозі показали наявність Т і ДГТ у нормальній та пухлинній тканинах, і те, що їх концентрація не залежить від рівня андрогенів у периферичній крові [48]. АР виявлено в усіх клітинах нормальної молочної залози, а також у 70-90% карцином молочної залози [4, 21, 28, 37, 38, 51]. Вплив андрогенів на епітелій молочних залоз вивчено недостатньо. Проте, у дослідженнях *in vivo* доведено, що, зв'язуючись з АР, тестостерон і ДГТ пригнічують естрогеніндуковану проліферацію епітелію молочної залози, що призводить до атрофії або затримки розвитку молочних залоз [9, 52].

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ АНДРОГЕНІВ НА ТЛІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Роль андрогенів у розвитку та прогресуванні РМЗ наразі не встановлено. Проте гіпотеза щодо потенційного значення андрогенів у канцерогенезі РМЗ ґрунтується на наявності АР у 70-90% первинних карцином молочної залози та у 75% віддалених метастазів РМЗ [29]. Наявність АР у пухлині залежить від молекулярного підтипу РМЗ і складає понад 90% у luminal A карциномах, 70-90% у luminal B, близько 60% за HER2+ типу та 10-30% у хворих на triple negative РМЗ [33, 36]. У низці клінічних досліджень доведено прогностичне значення АР у хворих на РМЗ. Мета-аналіз 12 незалежних досліджень, в яких брали участь 5270 хворих на РМЗ жінок, виявив, що експресія АР клітинами карциноми молочної залози асоціюється з низьким ризиком виникнення рецидиву захворювання. За результатами аналізу підгруп хворих, розподілених залежно від статусу експресії ER пухлиною, встановлено, що у хворих на АР-позитивний (АР+) РМЗ показники безрецидивного виживання (БРВ) є ліпшими порівняно з хворими на АР-негативний (АР-) РМЗ незалежно від ER-статусу пухлини. У хворих на ER+ РМЗ експресія АР пухлиною обумовлює збільшення показників загального виживання (ЗВ) пацієнток, порівняно з жінками, у яких діагностовано ER+/AR- РМЗ [14]. З огляду на те, що вплив АР

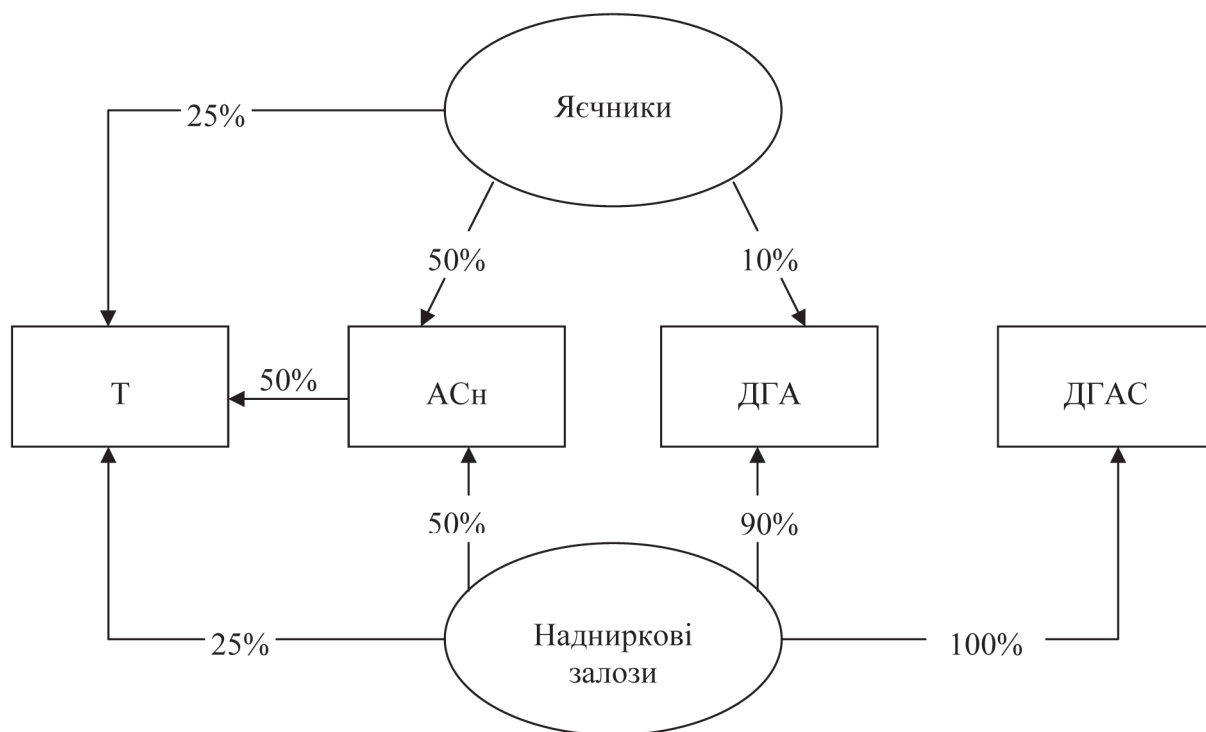


Рис. 2. Внесок яєчників і надниркових залоз у синтез різних фракцій андрогенів у жінок репродуктивного віку.

рецепторів на прогноз перебігу РМЗ залежить від експресії інших рецепторів, далі буде розглянуто прогностичне значення АР у поєднанні з іншими молекулярними маркерами.

Вплив АР на прогноз перебігу ER+ РМЗ

В експериментальних дослідженнях роль АР у канцерогенезі ER+ РМЗ вивчали на клітинних лініях MCF-7, T47D і ZR-75-1. ZR-75-1 клітини мають найбільший, MCF-7 – найменший, а T47D – проміжний рівень експресії АР. Після додавання фізіологічних доз ДГТ під час культивування у T47D і ZR-75-1 спостерігалась АР-опосередкована антипроліферативна та проапоптозна дія андрогенів. Проте додавання ДГТ у ході культивування MCF-7 клітинних ліній РМЗ може стимулювати поділ клітин. Цей факт можна пояснити тим, що ДГТ у MCF-7 клітинах за дефіциту естрогенів метаболізується з утворенням естрогенових метаболітів. За достатнього рівня естроген може стимулювати експресію ферментів, які інактивують ДГТ, а в супрафізіологічних дозах ДГТ може активувати ER α , стимулюючи тим самим проліферацію пухлинних клітин. Співвідношення АР та ER α в MCF-7 також впливає на проліферацію клітин, адже у ході культивування MCF-7 клітин зі штучно індукованою гіперекспресією АР дикого типу (MCF-AR) додавання ДГТ гальмувало ріст пухлини, причому антипроліферативний ефект андрогенів прямо залежав від кількості АР у клітинних культурах [2, 8, 11, 16, 18, 22, 25, 31, 40].

У клінічних дослідженнях виявлено, що АР є незалежним прогностичним чинником сприятливого перебігу РМЗ [6, 17, 19, 32]. Поясненням цього факту може бути, по-перше, прямий (через активацію АР) антимітогенний і проапоптозний вплив андрогенів на епітелій молочної залози, а по-друге – зменшення кількості локальних естрогенів, які утворюються шляхом ароматизації тестостерону. Також АР+/ER+ пухлини вірогідно частіше трапляються у хворих у постменопаузі, мають високий ступінь диференціювання, низький мітотичний індекс (Ki67 <14-21%), і зрідка експресують Her2/neu; проте АР суттєво не впливають на розмір пухлини та наявність метастазів у регіонарних лімфовузлах (РЛВ), порівняно з АР-/ER+.

Вплив АР на прогноз перебігу ER- РМЗ

Farmer P. і співавт. 2005 року вивчили експресію генів у клітинах 49 пухлин місцево поширеного РМЗ з метою виявлення нових прогностичних чинників перебігу захворювання. У результаті вони запропонували альтернативну класифікацію, яка ґрунту-

валася на експресії ER та АР клітинами РМЗ. За цією класифікацією РМЗ поділяється на такі типи: люмінальний (ER+ та АР+), базальний (ER- та АР-) і молекулярний апокринний (ER- та АР+). Залежно від експресії Her2/neu, деякі автори розділяють молекулярний апокринний РМЗ на Her2/neu-позитивний і Her2/neu-негативний (luminal androgen receptor, LAR) підтипи. За даними більшості авторів, молекулярний апокринний РМЗ характеризується відносно сприятливим прогнозом перебігу, навіть незважаючи на тричі негативний фенотип [7, 23, 45, 49, 50].

Експресія АР має місце у 60% випадків ER-/HER2+ РМЗ. Експериментально встановлено, що андрогени, зв'язуючись з АР, активують онкогенні Wnt і HER2 сигнальні шляхи, стимулюючи тим самим проліферацію клітин ER-/HER2+/АР+ РМЗ. Активовані АР збільшують вміст Wnt7B у клітині, що у свою чергу сприяє ядерній транслокації β -катеніну. Бета-катенін, взаємодіючи з АР, індукуює експресію генів HER3. Експресія HER3 має велике значення у лікуванні HER2+ РМЗ, адже вона є однією з терапевтичних мішеней. Клінічно доведено високу ефективність моноклональних антитіл до HER3 (пертузумаб) у лікуванні HER2+ РМЗ. У дослідженнях *in vitro* встановлено, що додавання антиандрогенів (бікалутамід) під час культивування ER-/HER2+/АР+ клітинних ліній людського РМЗ пригнічує ріст останніх за рахунок інгібіції АР-залежної активації HER3. Отже, АР можна розглядати як потенційні терапевтичні мішені для лікування хворих на ER-/HER2+/АР+ РМЗ, а антиандрогени – як альтернативу пертузумабу у пацієток, які з різних причин не можуть отримувати моноклональні антитіла взагалі і пертузумаб зокрема [3, 13].

Експресія АР у triple negative пухлинах вважається потенційно сприятливим прогностичним чинником, адже АР+ пухлини, як правило, трапляються у хворих похилого віку та характеризуються високим ступенем диференціювання, нижчим індексом проліферації (Ki-67) і ліпшими, ніж у хворих на АР- triple negative РМЗ, показниками ЗВ і БРВ. А призначення антиандрогенів з метою пригнічення онкогенних ефектів активації андрогенами АР за LAR РМЗ є перспективним методом лікування [20].

ОБГОВОРЕННЯ

Застосування комплексного підходу, який включає хірургічне втручання, променеви, цільову, гормональну та хіміотерапію, для лікування хворих на РМЗ привело до поліпшення показників ЗВ і БРВ пацієток. Сучасні протоколи лікування пацієток із РМЗ ґрунтуються на одночасному аналізі декількох

прогностичних молекулярних маркерів, таких як ER, PR, Her2/neu та Ki-67. Ці чотири маркери лежать в основі визначення фенотипу РМЗ, що є провідним чинником у доборі тактики системної протипухлинної та/або цільової терапії. Проте, з огляду на той факт, що РМЗ є складним і гетерогенним захворюванням, перераховані вище ознаки не можуть відобразити всі можливі патогенетичні варіанти захворювання. Тому, для визначення прогнозу перебігу РМЗ, крім загальноновизнаних ER, PR, Her2/neu та Ki-67, важливим є пошук нових молекулярних прогностично значущих маркерів, які б дозволили підвищити ефективність лікування хворих. Андрогени та АР можуть відігравати важливу роль у патогенезі злякисних пухлин молочної залози. АР, поряд з ER і PR, є ядерними рецепторами стероїдних гормонів, але на відміну від ER і PR, роль андрогенових рецепторів у канцерогенезі РМЗ вимагає детальнішого вивчення. Результати передклінічних і клінічних досліджень вказують на прогностичну цінність визначення експресії АР у клітинах РМЗ.

Отримані у клінічних дослідженнях дані свідчать, що експресія АР у клітинах ER+ РМЗ є сприятливим чинником прогнозу перебігу останнього. Прийнято вважати, що за умови достатньої активації андрогенами АР є потенційним пухлинним супресором за ER+ РМЗ. Баланс між стимулюючим ефектом естрогенів та інгібуючим впливом андрогенів є визначальним чинником у регуляції проліферації клітин молочної залози у нормальній і пухлинній тканинах. З одного боку, недостатня активація АР може призводити до браку андрогенового антагонізму, сприяючи тим самим стимульованій естрогенами проліферації клітин РМЗ і прогресуванню захворювання у хворих на ER+ РМЗ. З іншого боку, у передклінічних дослідженнях *in vivo* та *in vitro* виявлено, що пухлини, які мають надмірну експресію АР у поєднанні з низьким рівнем ER α , характеризуються резистентністю до антипроліферативної дії тамоксифену, та здатні стимулювати проліферацію клітин, шляхом активації АР дигідротестостероном. Проте, після додавання антиандрогенів (бікалутамід) відновлювалась чутливість клітин ER α -позитивного РМЗ до тамоксифену [17].

Близько третини всіх випадків РМЗ складають ER- пухлини, які характеризуються агресивнішим перебігом і нижчими показниками ЗВ і БРВ порівняно з ER+ пухлинами. Хворі на ER- РМЗ не отримують ад'ювантної гормонотерапії. Виділено молекулярний апокринний (ER-/AP+) підтип РМЗ,

який характеризується відносно сприятливим прогнозом перебігу. Експресія АР у прогностично несприятливих (з агресивним перебігом) ER- пухлинах (HER2+ і triple negative типи) дозволяє проводити АР-опосередковану цільову терапію, що, скоріше за все, приведе до підвищення ефективності та якості лікування хворих за рахунок блокування АР-стимульованої проліферації клітин ER-/AP+ РМЗ. Крім того, антипроліферативні ефекти антиандрогенів можуть бути реалізованими завдяки пригніченню АР-залежної активації HER3 у клітинах ER-/HER2+/AP+ РМЗ.

Отже, визначення експресії АР у хворих на РМЗ може стати підґрунтям добору адекватної тактики системної терапії. АР можна розглядати, як потенційні терапевтичні мішені для лікування хворих на ER-/AP+ РМЗ, а антиандрогени – не лише, як новий метод гормонотерапії, а й як альтернативу пертузумабу у пацієнток з ER-/HER2+/AP+ пухлинами, які з різних причин не можуть отримувати терапію моноклональними антитілами. Подальше всебічне вивчення значення АР для прогнозування перебігу та лікування РМЗ має бути продовжено у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях, результати яких дозволять впровадити у клінічну практику АР-опосередковану цільову терапію ER-/AP+ РМЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 14 – "Рак в Україні, 2011-2012", Київ – 2013.
2. *Andò S., De Amicis F., Rago V. et al.* Breast cancer: from estrogen to androgen receptor // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 193, №1. – P. 121-128.
3. *Billar J.A., Dueck A.C., Stucky C.H. et al.* Triple-negative breast cancers: unique clinical presentations and outcomes // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17, Suppl. 3. – P. 384-390.
4. *Birrell S.N., Butler L.M., Harris J.M. et al.* Disruption of androgen receptor signalling by synthetic progestins may increase risk of developing breast cancer // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21. – P. 2285-2293.
5. *Burger H.G.* Androgen production in women // *Fertil Steril.* – 2002. – Vol. 77, Suppl 4. – P. 3-5.
6. *Castellano I., Allia E., Accortanzo V. et al.* Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 124, № 1. – P. 607-617.
7. *Cauley J.A., Lucas F.L., Kuller L.H. et al.* Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer // *Study of Osteoporotic Fractures Research Group // Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130, № 4. – P. 270-277.
8. *Cops E.J., Bianco-Miotto T., Moore N.L. et al.* Anti-proliferative actions of the synthetic androgen, mibolerone, in breast cancer cells are mediated by

- both androgen and progesterone receptors // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 110, № 2. – P. 236-243.
9. *Dimitrakakis C., Zhou J., Wang J. et al.* A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast // *Menopause.* – 2003 – Vol. 10. – P. 292-298.
 10. *Dunn J.F., Nisula B.C., Rodbard D.* Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1981. – Vol. 53. – P. 58-68.
 11. *Farmer P., Bonnefoi H., Becette V. et al.* Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24, № 29. – P. 4660-4671.
 12. *Fruzzetti F.* Adrenal androgen secretion in PCOS // *Fert. Ster.* – 1995. – Vol. 63, № 4. – P. 734-741.
 13. *Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 25-32.
 14. *Gonzalez L.O., Corte M.D., Vazquez J. et al.* Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological characteristics of the tumors, prognosis, and expression of metalloproteases and their inhibitors // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 149.
 15. *Gonzalez-Angulo A.M., Stemke-Hale K., Palla S.L. et al.* Androgen Receptor Levels and Association with PIK3CA Mutations and Prognosis in Breast Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 2472-2478.
 16. *Greeve M.A., Allan R.K., Harvey J.M., Bentel J.M.* Inhibition of MCF-7 breast cancer cell proliferation by 5-dihydrotestosterone; a role for p21(Cip1/Waf1) // *J. Mol. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 32, № 7. – P. 793-810.
 17. *Hickey T.E., Robinson J.L., Carroll J.S., Tilley W.D.* Mini-review: the androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? // *Mol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 1252-1267.
 18. *Hu D.G., Mackenzie P.I.* Estrogen receptor, fos-related antigen-2, and c-Jun coordinately regulate human UDP glucuronosyltransferase 2B15 and 2B17 expression in response to 17-estradiol in MCF-7 cells // *Mol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 76, № 4. – P. 425-439.
 19. *Hu R., Dawood S., Holmes M.D. et al.* Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 1867-1874.
 20. *Kao J., Salari K., Bocanegra M. et al.* Molecular profiling of breast cancer cell lines defines relevant tumor models and provides a resource for cancer gene discovery // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, № 7. – P. 6146.
 21. *Kimura N., Mizokami A., Oonuma T. et al.* Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues // *J. Histochem. Cytochem.* – 1993. – Vol. 41, № 1. – P. 671-678.
 22. *Lapointe J., Fournier A., Richard V., Labrie C.* Androgens down-regulate bcl-2 protooncogene expression in ZR-75-1 human breast cancer cells // *Endocrinology.* – 1999. – Vol. 140. – P. 416-421.
 23. *Lin L., de Mattos F., Maciel K. et al.* Coordinated expression of oestrogen and androgen receptors in HER2-positive breast carcinomas: impact on proliferative activity // *Journal of clinical pathology.* – 2012. – Vol. 65, № 1. – P. 64-68.
 24. *Longcope C.* Androgen Metabolism In "Gynecology and Obstetrics" ed. by J.J. Sciarra, NY. –1993. – Vol. 5, № 2. – P. 1-13.
 25. *Macedo L.F., Guo Z., Tilghman S.L. et al.* Role of androgens on MCF-7 breast cancer cell growth and on the inhibitory effect of letrozole // *Cancer Res.* – 2006 – Vol. 66, № 9. – P. 7775-7782.
 26. *Moinfar F., Okcu M., Tsybrovskyy O. et al.* Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 703-711.
 27. *Nahleh Z.* Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor-negative breast cancer: an uncharted territory // *Future Oncol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 15-21.
 28. *Narita D., Raica M., Suciu C. et al.* Immunohistochemical expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in breast cancer // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 165-172.
 29. *Niemeier L.A., Dabbs D.J., Beriwal S. et al.* Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation // *Mod. Pathol.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 205-212.
 30. *Ni M., Chen Y., Lim E. et al.* Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer // *Cancer Cell.* – 2011. – Vol. 14, №1. – P. 119-131.
 31. *Ortmann J., Prifti S., Bohlmann M.K. et al.* Testosterone and 5-dihydrotestosterone inhibit in vitro growth of human breast cancer cell lines // *Gynecol. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 113-120.
 32. *Park S., Koo J.S., Kim M.S. et al.* Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 1755-1762.
 33. *Park S., Koo J., Park H.S. et al.* Expression of androgen receptors in primary breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 488-492.
 34. *Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al.* Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* –2000. – Vol. 406, № 6797. – P. 747-752.
 35. *Peters A.A., Buchanan G., Ricciardelli C. et al.* Androgen receptor inhibits estrogen receptoralpha activity and is prognostic in breast cancer // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 6131-6140.
 36. *Qu Q., Mao Y., Fei X., Shen K.* The Impact of Androgen Receptor Expression on Breast Cancer Survival: A Retrospective Study and Meta-Analysis // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. 1-8.
 37. *Riva C., Dainese E., Caprara G. et al.* Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma // *Virchows Arch.* – 2005. – Vol. 447, № 1. – P. 695-700.
 38. *Ruizeveld de Winter J.A., Trapman J., Vermey M. et al.* Androgen receptor expression in human tissues: an

- immunohistochemical study // *J. Histochem. Cytochem.* – 1991. – Vol. 39, № 1. – P. 927-936.
39. Schippinger W., Regitnig P., Dandachi N. et al. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer // *Virchows Arch.* – 2006. – Vol. 449. – P. 24-30.
 40. Sikora M.J., Cordero K.E., Larios J.M. et al. The androgen metabolite 5-androstane-3,17-diol (3 Adiol) induces breast cancer growth via estrogen receptor: implications for aromatase inhibitor resistance // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 115, № 2. – P. 289-296.
 41. Simpson E.R. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 77, Suppl 4. – P. 6-10.
 42. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Thompson A., Zackrisson S., Cardoso F. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, Suppl. 6. – P. vi7-vi23.
 43. Soiland H., Korner H., Skaland I. et al. Prognostic relevance of androgen receptor detection in operable breast cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 98, № 3. – P. 551-558.
 44. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, № 19. – P. 10869-10874.
 45. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, № 14. – P. 8418-8423.
 46. Sotiriou C., Neo S.Y., McShane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, № 18. – P. 10393-10398.
 47. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility // 5th ed., Williams & Wilkins, 1994. – 842 p.
 48. Suzuki T., Miki Y., Moriya T. et al. In situ production of sex steroids in human breast carcinoma // *Med. Mol. Morphol.* – 2007. – Vol. 40, № 3. – P. 121-127.
 49. Takeuchi H., Tsuji K., Ueo H. et al. Clinicopathological feature and long-term prognosis of apocrine carcinoma of the breast in Japanese women // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2004. – Vol. 88, № 1. – P. 49-54.
 50. Tanaka K., Imoto S., Wada N. et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients // *Breast J.* – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 164-168.
 51. Zhuang Y., Saaristo R., Ylikomi T. et al. An in vitro longterm culture model for normal human mammary gland: expression and regulation of steroid receptors // *Cell Tissue Res.* – 2003. – Vol. 311, № 3. – P. 217-226.
 52. Zhou J., Ng S., Adesanya-Famuiya O. et al. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 1725-1730.

РЕЗЮМЕ

Клиническое значение экспрессии рецепторов андрогенов у больных раком молочной железы
И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любота, М.Ф. Аникусько, И.И. Любота

В обзоре обсуждается значение экспрессии рецепторов андрогенов (АР) у пациентов с раком молочной железы (РМЖ). Определение данных рецепторов может быть основой выбора адекватной терапии. Их можно рассматривать как потенциальные терапевтические мишени в лечении больных ER-/AP+ РМЖ, а антиандрогены – не только как новый метод гормонотерапии, но и как альтернативу пертузумабу у больных с ER-/HER2+/AP+ опухолями, которые по разным причинам не могут получать терапию моноклональными антителами.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы андрогенов, лечение.

SUMMARY

The clinical significance of expression of androgen receptors in patients with breast cancer
I. Shchepotin, A. Zotov, R. Lyubota, M. Anikusko, I. Lyubota

The review discusses the importance of the expression of androgen receptor (AR) in patients with breast cancer (BC). Determination of these receptors may be the basis of choice of adequate therapy. They can be regarded as a potential therapeutic target in the treatment of patients ER-/AP + breast cancer, and anti-androgens – not only, as a new method of hormone therapy, but also as an alternative to pertuzumab in patients with ER-/HER2 + / AP + tumors, which for various reasons can not receive therapy with monoclonal antibodies.

Key words: breast cancer, androgen receptors, treatment.

Дата надходження до редакції 23.11.2013 р.