

## ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**ШАГИНА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0003-2902-077X; старший лаборант кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Малая Трубецкая, 8, e-mail: Gonch-ponch@mail.ru

**ПОЛИКАРПОВА СВЕТЛАНА БОРИСОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3621-7394; докт. мед. наук, профессор кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Малая Трубецкая, 8, e-mail: svetaonc@mail.ru

**ВОРОТНИКОВ ИГОРЬ КОНСТАНТИНОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 15 (онкоматология) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Россия, 115487, Москва, ул. Каширское шоссе, 24, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

**КИРСАНОВ ВЛАДИСЛАВ ЮРЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-1034-4432; канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Малая Трубецкая, 8, e-mail: Kirsanov\_y\_yu@staff.sechenov.ru

**ПОНОМАРЕВ ВАЛЕРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-0153-3311; ассистент кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Малая Трубецкая, 8, e-mail: ver321@mail.ru

**Реферат. Цель** – определить прогностическую ценность уровня экспрессии рецепторов андрогенов у больных тройным негативным раком молочной железы. **Материал и методы.** Работа выполнена ретроспективно на базе отделения № 15 (онкоматология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Проведен сравнительный анализ клинического течения заболевания андрогенположительным тройным негативным раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов. Уровень экспрессии оценивался по системе Allred, 1–3 балла оценивались как низкий уровень экспрессии, 4–8 баллов – как высокий. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows 2000. Использовались корреляционный анализ по Спирмену, тест Манна – Уитни, изучены показатели общей и безрецидивной выживаемости в исследуемых группах. **Результаты и их обсуждение.** Иммуногистохимическим методом определено наличие экспрессии рецепторов андрогена при тройном негативном раке молочной железы. Дана сравнительная характеристика двух групп пациентов в зависимости от уровня экспрессии. Средний возраст пациенток составил (52,5±3,1) года в группе со слабоположительной экспрессией и (54,2±2,2) года в группе с высокоположительной. Среди сопутствующих заболеваний и факторов риска преобладали миома матки, ожирение, отсутствие беременности и родов, курение. По клиническим характеристикам исследованные группы не отличались, при гистологическом исследовании опухоли из операционного материала установлено, что самым распространенным вариантом в обеих группах является инфильтративный рак неспецифического типа. Убедительно продемонстрировано влияние уровня экспрессии рецепторов андрогенов на 5-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов, что позволяет оценить прогностическую ценность исследованного маркера. **Выводы.** Исследование показало, что частота встречаемости тройного негативного рака молочной железы составила 18%, при этом андрогенположительные опухоли встречались в 58,8% случаев. При этом случаев с высоким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов оказалось достоверно больше ( $p=0,05$ ). При сравнительном анализе показателей клинического течения заболевания и морфологических характеристик опухоли выявлено различие в среднем уровне Ki67 после биопсии – (66,6±3,3)% в группе со слабоположительной экспрессией и (48,3±6,0)% в группе с высокой экспрессией; различия статистически достоверны ( $p=0,05$ ). Установлено, что показатели безрецидивной выживаемости достоверно выше среди пациенток второй группы – с высоким уровнем экспрессии. Таким образом, можно рассматривать уровень экспрессии рецепторов андрогенов в качестве прогностического фактора при тройном негативном раке молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рецепторы андрогена.

**Для ссылки:** Значение уровня экспрессии рецепторов андрогенов при тройном негативном раке молочной железы / Н.Ю. Шагина, С.Б. Поликарпова, И.К. Воротников [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 5. – С.35–39. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5).35-39.

## THE VALUE OF ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS

**SHAGINA NATALIA YU.**, ORCID ID: 0000-0003-2902-077X; senior laboratory assistant of the Department of oncology of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, e-mail: Gonch-ponch@mail.ru

**POLIKARPOVA SVETLANA B.**, ORCID ID: 0000-0003-3621-7394; D. Med. Sci., professor of the Department of oncology of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, e-mail: svetaonc@mail.ru

**VOROTNIKOV IGOR K.**, D. Med. Sci., professor, leading researcher of the Department surgical № 15 (oncomatologia) of Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Russia, 115487, Moscow, Kashirsk highway, 24, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

**KIRSANOV VLADISLAV YU.**, ORCID ID: 0000-0003-1034-4432; C. Med. Sci., associate professor of the Department of oncology of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, e-mail: Kirsanov\_v\_yu@staff.sechenov.ru

**PONOMAREV VALERYI E.**, ORCID ID: 0000-0003-0153-3311; assistant of professor of the Department of oncology of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, e-mail: vep321@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study was to determine the prognostic value of androgen receptor expression in patients with triple negative breast cancer. **Material and methods.** The research was performed retrospectively based on Department № 15 (Oncommmunity) at the N.N. Blokhin Oncology Research Center of the Russian Ministry of Health. A comparative analysis of the clinical course of the disease of androgen-positive triple negative breast cancer was performed depending on the level of androgen receptor expression. The level of expression was assessed by the Allred system, 1–3 points were rated as low level of expression, while 4–8 points – as high. The results were statistically processed using Statistica 10.0 for Windows 2000 software package. We used Spearman correlation analysis, Mann – Whitney test, general survival and none relapse survival rates in the study groups. **Results and discussion.** Immunohistochemical method determined the presence of expression of androgen receptors in TN BC. The comparative characteristics of two groups of patients depending on the level of expression were given. The mean age of the patients was (52,5±3,1) years in the group of weak positive expression and (54,2±2,2) years in the group with high positive expression. Among concomitant diseases and risk factors prevailed the following: uterine myoma, obesity, absence of pregnancy and childbirth, and smoking. The studied groups did not differ in clinical characteristics. Histological study of the tumor obtained from operational material revealed that the most common type in both groups is nonspecific infiltrative cancer. The influence of androgen receptor expression level on 5-year non-relapse survival rate of patients was convincingly demonstrated, which allows estimating the prognostic value of the studied marker. **Conclusion.** The study showed that the incidence of triple negative breast cancer was 18%, with androgen positive tumors occurring in 58,8% of cases. At the same time, there were significantly more cases with high level of androgen receptor expression ( $p=0,05$ ). Comparative analysis of the clinical course of the disease and morphological characteristics of the tumor revealed a difference in the average Ki67 level after biopsy of (66,6±3,3)% in the group with weak positive expression and (48,3±6,0)% in the group with high expression. The difference is statistically significant ( $p=0,05$ ). It was found that the indicators of relapse-free survival are significantly higher among the patients of the second group with a high level of expression. Thus, we can consider the level of androgen receptor expression as a prognostic factor in triple negative breast cancer.

**Key words:** breast cancer, triple negative breast cancer, androgen receptors.

**For reference:** Shagina NY, Polikarpova SB, Vorotnikov IK, Kirsanov VY, Ponomarev VE. The value of androgen receptor expression in triple negative breast cancer patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (5): 35-39. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(5).35-39.

**Введение.** Рак молочной железы (PMЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний среди женского населения как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Несмотря на раннюю диагностику, индивидуализированный подход к лечению, общая ежегодная ожидаемая смертность от PMЖ составляет 500 тыс. случаев во всем мире [2]. На данный момент особое внимание уделяется изучению наиболее агрессивных подтипов рака молочной железы – Her2-позитивному и тройному негативному фенотипам. Тройной негативный рак молочной железы (ТН PMЖ) характеризуется неблагоприятным течением: манифестация болезни в молодом возрасте, раннее появление рецидивов заболевания, высокая смертность [3]. По данным мировой литературы, на долю тройного негативного рака молочной железы приходится 10–20% случаев [4]. В связи с невозможностью использования эндокринной терапии, единственным методом лечения тройного негативного рака молочной железы остается химиотерапия. В последние годы активно изучается роль рецепторов андрогенов в развитии и течении рака молочной железы. Эти данные имеют большое теоретическое и практическое значение [5, 6].

**Цель исследования** – определить прогностическую ценность уровня экспрессии рецепторов андрогенов у больных тройным негативным раком молочной железы.

**Материал и методы.** В исследование включены 113 историй болезни пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом рака молочной железы и тройным негативным фенотипом, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2008 по 2015 г., из них в 85 (18%) случаях заболевания был диагностирован тройной негативный фенотип опухоли. В 50 (58,8%) случаях обнаружена положительная экспрессия рецепторов андрогенов. Далее исследуемая группа пациенток была стратифицирована на две подгруппы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов – со слабopоложительной экспрессией (1–3 балла согласно методике Allred) – 19 (38%) человек и с высоким уровнем экспрессии (4–8 балла) – 31 (62%) человек; различия статистически достоверны ( $p=0,05$ ). Средний балл экспрессии рецепторов андрогена в группе AP+ ( $n=50$ ) составил (4,36±0,2) балла. Исследуемые группы сравнивались по особенностям клинического течения, морфологическим характеристикам опухоли и показателям общей и безрецидивной выживаемости.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows 2000. Использовались корреляционный анализ по Спирмену и тест Манна – Уитни. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При сравнении двух групп по количеству случаев опухолей с вы-

соким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов оказалось достоверно больше ( $p=0,05$ ). Средний возраст пациенток составил ( $52,5\pm 3,1$ ) года в группе со слабоположительной экспрессией и ( $54,2\pm 2,2$ ) года в группе с высокоположительной. Преимущественно в исследуемых группах встречалась IIa стадия. В обеих группах наблюдалось больше пациенток в состоянии менопаузы – 12 (63,1%) и 20 (64,5%) соответственно. Среди сопутствующих заболеваний и факторов риска преобладали: миома матки, ожирение, отсутствие беременности и родов, курение. Так, в обеих группах встречались случаи РМЖ в 1-й линии [10,5% ( $n=2$ ) и 12,9% ( $n=4$ ) соответственно] ( $p>0,05$ ). У 3 (15,7%) пациенток из группы с низким уровнем экспрессии были обнаружены мутации в гене BRCA1. В табл. 1 приведены основные параметры клинического течения заболевания, по которым проводился сравнительный анализ в двух группах.

Как видно из табл. 1, полученные различия по количеству случаев обнаружения мультицентричного роста опухоли, наличия микрокальцинатов, состоянию кровотока, количеству пораженных регионарных лимфоузлов оказались статистически недостоверными ( $p>0,05$ ). При исследовании статуса пациенток на момент последнего контроля рецидив заболевания обнаружен у 3 (15,7%) пациенток из группы с экспрессией 1–3 балла и у одной пациентки из второй группы ( $p>0,05$ ). Метастазы заболевания выявлены в 6 (31,5%) случаях в 1-й группе и в 7 (22,5%) случаях в группе AP+ (4–8 баллов;  $p>0,05$ ).

При гистологическом исследовании опухоли из операционного материала установлено, что самым распространенным вариантом в обеих группах является инфильтративный рак неспецифического типа (рис. 1). В табл. 2 приведено сравнение по морфологическим параметрам опухоли в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов. Проведенный сравнительный анализ не показал достоверных различий в двух группах, однако после проведения Core-биопсии опухоли до лечения было отмечено статистически достоверное различие при сравнении среднего уровня Ki67 – ( $66,6\pm 3,3$ )%

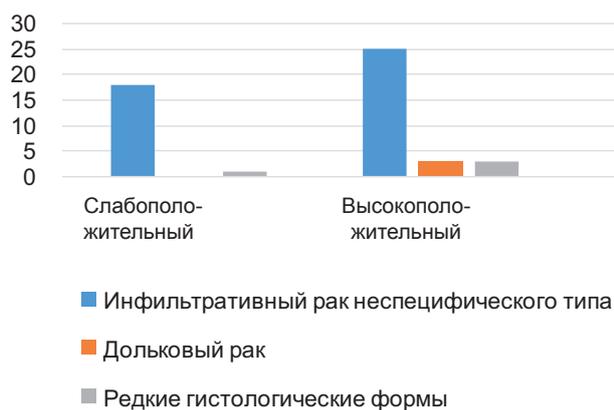


Рис. 1. Распределение больных по гистологическому строению опухоли в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических параметров заболевания тройным негативным раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов

Клинические признаки	Уровень экспрессии рецепторов андрогена		$p$
	AP+ (слабоположительный, 1–3 балла)	AP- (высокоположительный, 4–8 баллов)	
IIa стадия, чел. (%)	6 (31,5)	10 (32,2)	$>0,05$
Менопауза, чел. (%)	12 (63,1)	20 (64,5)	$>0,05$
Мутации в гене BRCA1, чел. (%)	–	3 (15,7)	$>0,05$
Ср. размер опухолевого узла, см	$3,2\pm 0,7$	$3,2\pm 0,2$	$>0,05$
Средний размер опухолевого узла по ММГ, см	$2,4\pm 0,2$	$3,1\pm 0,2$	$=0,05$
Частота возникновения рецидива, чел. (%)	3 (15,7)	1 (3,2)	$>0,05$
Частота возникновения mts, чел. (%)	6 (31,5)	7 (22,5)	$>0,05$

Таблица 2

Сравнительная характеристика морфологических параметров опухоли в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов

Морфологические признаки	Уровень экспрессии рецепторов андрогена		$p$
	AP+ (слабоположительный, 1–3 балла)	AP- (высокоположительный, 4–8 баллов)	
Инфильтративный рак неспецифического типа, чел. (%)	18 (94,7)	25 (80,6)	$>0,05$
Лимфоваскулярная инвазия, чел. (%)	5 (26,3)	11 (35,4)	$>0,05$
1-я степень злокачественности, чел. (%)	–	1 (3,2)	$>0,05$
2-я степень злокачественности, чел. (%)	11 (57,8)	14 (45,1)	$>0,05$
3-я степень злокачественности, чел. (%)	6 (31,5)	13 (41,9)	$>0,05$
Средний уровень Ki67 после Core-биопсии, %	$66,6\pm 3,3$	$48,3\pm 6$	0,05

в группе со слабоположительной экспрессией и (48,3±6)% в группе с высокой экспрессией ( $p=0,05$ ).

В исследовании проведено сравнение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов (рис. 2, 3). Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных были статистиче-

ски выше в группе с высоким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов.

**Выводы.**

1. Доля тройного негативного рака молочной железы среди исследуемых случаев составила 18%.

2. Андрогенпозитивные опухоли составили 58,8%.

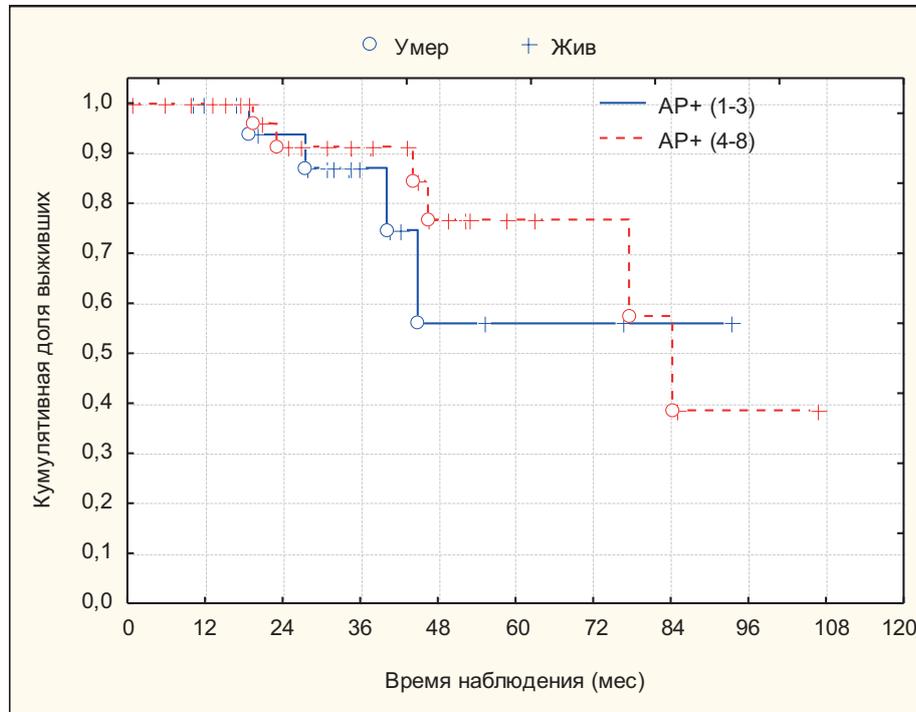


Рис. 2. Общая выживаемость больных AP+ тройным негативным раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов

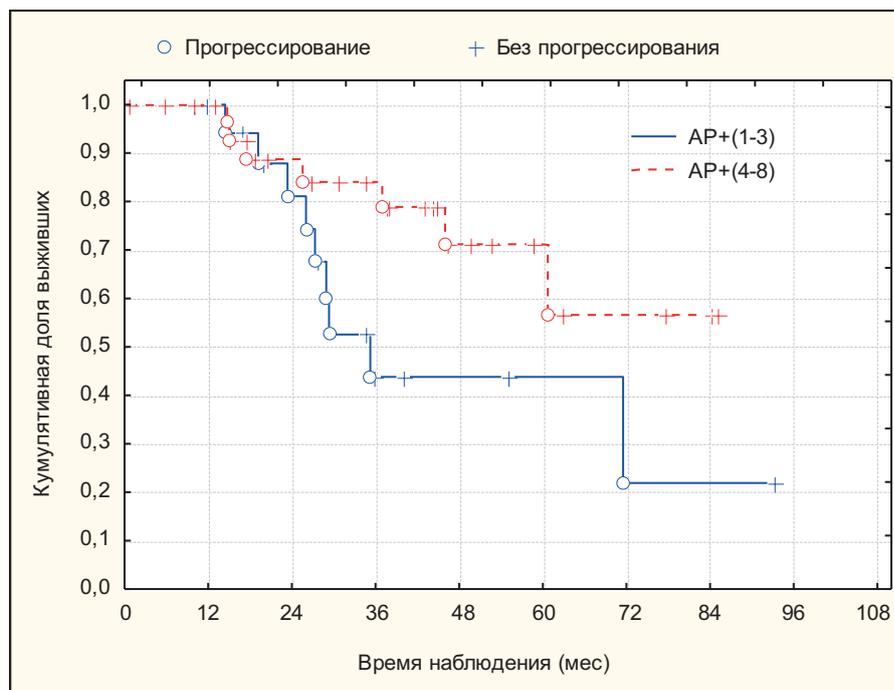


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных AP+ тройным негативным раком молочной железы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов

3. Достоверным фактором неблагоприятного прогноза при тройном негативном фенотипе рака молочной железы является низкий уровень экспрессии AP (0–3 балла согласно методике Allred) по сравнению с высоким. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составляют (38,7±12,4)% и (75,6±9,5)% соответственно ( $p=0,05$ ).

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность / Е.М. Аксель // Маммология. – 2006. – № 1. – С.9–13.
2. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2018. – № 68 (6). – P.394–424.
3. Triple negative breast cancer: disease entity or title of convenience? / L. Carey [et al.] // Nat. Rev. Clinical Oncology – 2010. – Vol. 7, № 12. – P.683–692.
4. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis / N.M. Tun [et al.] // Clinical Genet. – 2014. – Vol. 85 (1). – P.43–48.
5. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu, S. Dawood, M.D. Holmes [et al.] // Clinical Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, № 7. – P.1867–1874.

6. Клинико-морфологический анализ выявления BRCA-1 с иммуногистохимической оценкой экспрессии рецепторов андрогенов и C-kit (CD117) при тройном негативном раке молочной железы у женщин Гродненской области / А.Ю. Крылов, Ю.В. Крылов, М.Г. Зубрицкий [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 4 (50). – С.25–28.

#### REFERENCES

1. Aksel' EM. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya molochnoy zhelezy: sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi, zabolevaemost' i smertnost' [Malignant neoplasms of the mammary gland: the state of cancer care, morbidity and mortality]. Mammologiya [Mammology]. 2006; 1: 9-13.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68 (6): 394–424.
3. Carey L, et al. Triple negative breast cancer: disease entity or title of convenience? Nat Rev Clinical Oncol. 2010; 7 (12): 683-692.
4. Tun NM, et al. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. Clinical Genet. 2014; 85 (1): 43–48.
5. Hu R, Dawood S, Holmes MD, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. Clinical Cancer Res. 2011; 17 (7): 1867-1874.
6. Krylov AYu, Krylov YuV, Zubritskiy MG, Kurstak IA, Lyalikov SA, Basinskiy VA. Kliniko-morfologicheskiy analiz vyyavleniya BRCA-1 s immunogistokhimicheskoy otsenkoy ekspressii retseptorov androgenov i C-kit (CD117) pri troynom negativnom rake molochnoy zhelezy u zhenshchin Grodnenskoj oblasti [Clinical and morphological analysis of BRCA-1 detection with immunohistochemical assessment of the expression of androgen receptors and C-kit (CD117) in triple negative breast cancer in women of Grodno region]. Problemy zdorov'ya i ekologii [Problems of health and ecology]. 2016; 4 (50): 25-28.