

Для цитирования: *Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Козлов Н.А., Чхиквадзе Н.В.* Андрогеновые рецепторы как фактор прогноза в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 40–45. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45.
For citation: *Ryabchikov D.A., Vоротников I.K., Kozlov N.A., Chkhikvadze N.V.* Androgen receptors as a factor of prognosis in various molecular-biological subtypes of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 40–45. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45.

АНДРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА В РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Рябчиков, И.К. Воротников, Н.А. Козлов, Н.В. Чхиквадзе

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: dr.densr@mail.ru.

Аннотация

В литературе отмечается повышенный интерес к изучению андрогеновых рецепторов (АР) при различных молекулярных подтипах рака молочной железы (РМЖ), но мы не нашли единого мнения о влиянии уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Определение уровня андрогеновых рецепторов в опухоли у пациенток с раком молочной железы является весьма актуальным и перспективным направлением в изучении прогноза заболевания и поиска новых дополнительных подходов к эндокринной терапии РМЖ, особенно при базальноподобном молекулярном подтипе.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы андрогенов, фактор прогноза, молекулярный подтип.

Несмотря на успехи экспериментальной и клинической онкологии, рак молочной железы (РМЖ) остается самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин. В России в год диагностируется не менее 54 000 новых случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве – 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1 на 100 тыс. женщин [1, 2]. В США в 2013 г. выявлено около 232 340 новых случаев и 39 620 смертей [3].

В отечественной и зарубежной литературе в последнее время отмечается повышенный интерес к изучению андрогеновых рецепторов (АР) при различных молекулярных подтипах рака молочной железы. Имеется множество публикаций о роли андрогеновых рецепторов в опухоли молочной железы, что указывает на необходимость их более пристального исследования с помощью молекулярно-биологических методов, в том числе ИГХ [4–7]. Данные о роли андрогеновых рецепторов при РМЖ весьма противоречивы, однако преобладает мнение, что пациентки с опухолями, экспрессирующими АР, характеризуются лучшим прогнозом заболевания. Это дает основание считать необходимым дальнейшее изучение АР в различных биологических подтипах РМЖ не только при трижды негативном раке молочной железы, но и при люминальных подтипах [8–11].

Цель исследования – изучить частоту встречаемости АР у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы, проанализировать их связь с исходом заболевания.

Материал и методы

Проведен анализ ретроспективных данных 70 больных РМЖ, получавших лечение в отделениях Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, у которых были исследованы уровни экспрессии АР. Среднее время наблюдения за больными составило $87,9 \pm 47,4$ мес (от 3,4 до 179,2 мес, медиана – 87,9 мес). Возраст пациенток варьировал от 32 до 79 лет (средний возраст – $54,4 \pm 11,5$ года, медиана – 55 лет). Все пациенты получили комбинированное лечение, лишь 2 % больных были пролечены только хирургическим методом (рис. 1).

Все больные были разделены по стадиям заболевания, молекулярным подтипам в сопоставлении с экспрессией андрогеновых рецепторов и особенностями течения заболевания. Наибольшее количество пациенток имели I стадию заболевания – 37,1 % (табл. 1). Из морфологических форм чаще всего наблюдался протоковый рак – 87,1 % случаев. В 52,9 % случаев диагностирована II степень злокачественности.

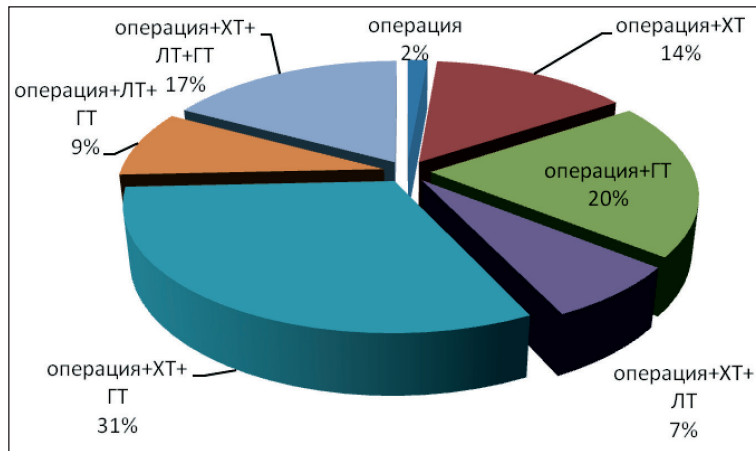


Рис. 1. Распределение больных РМЖ по видам лечения

Таблица 1
Распределение больных по стадиям, морфологии и степени злокачественности опухоли

Характеристика опухолевого процесса		Всего больных (n=70)
Стадия	I	26 (37,1 %)
	IIa	13 (18,6 %)
	IIb	15 (21,4 %)
	IIIa	10 (14,3 %)
	IIIb	4 (5,7 %)
	IV	2 (2,9 %)
Гистология	Протоковый рак	61 (87,1 %)
	Дольковый рак	2 (2,9 %)
	Смешанный гистотип	5 (7,1 %)
	Редкие формы РМЖ	2 (2,9 %)
G	I степень	10 (14,3 %)
	II степень	37 (52,9 %)
	III степень	22 (31,4 %)
	CIS	1 (1,4 %)

Согласно молекулярно-генетической классификации, учитывая параметры рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER-2/neu и Ki67 все больные были разделены по молекулярно-генетическим подтипам рака молочной железы. Люминальные подтипы встречались гораздо чаще остальных – в 77,1 % случаев, из них самым распространенным оказался люминальный B her-подтип – 41,4 % (табл. 2).

Таблица 2
Распределение больных в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Молекулярно-генетический подтип РМЖ	Всего больных (n=70)
Люминальный A	18 (25,7 %)
Люминальный B her-	29 (41,4 %)
Люминальный B her+	7 (10,0 %)
Erb-B2 сверх-экспрессирующий	6 (8,6 %)
Базальноподобный рак	10 (14,3 %)

Результаты

У всех пациентов оценивалась экспрессия рецепторов андрогенов иммуногистохимическим методом по 8-балльной шкале. В большинстве случаев уровень экспрессии AP соответствовал 7 баллам – 47,2 % (табл. 3). При отсутствии экспрессии AP все больные оказались в подгруппе с неспецифической формой РМЖ со II или III степенью злокачественности (табл. 4).

Таблица 3
Уровень экспрессии андрогеновых рецепторов

AP, сумма	Всего больных (n=70)
0	6 (8,6 %)
2	2 (2,9 %)
3	1 (1,4 %)
4	5 (7,1 %)
5	4 (5,7 %)
6	12 (17,1 %)
7	33 (47,2 %)
8	7 (10,0 %)

При анализе распределения пациенток с различными молекулярными подтипами РМЖ установлено, что экспрессия AP значимо чаще (p=0,034) наблюдалась у больных с трижды негативным раком молочной железы (табл. 5).

При статистическом анализе показателей выживаемости больных РМЖ оказалось, что продолжительность жизни была значимо выше (p=0,0007) у пациенток с высоким уровнем экспрессии AP (рис. 2). При этом у больных с высокой экспрессией андрогеновых рецепторов 5-летняя выживаемость была равна 91 %, 10-летняя – 83 % соответственно (табл. 6). Тогда как в группе больных РМЖ с отрицательным значением уровня AP 5-летняя выживаемость составила 33,3 % (p=0,0007), 10-летний рубеж после лечения не преодолела ни одна больная. Таким образом, можно сделать вывод, что отсутствие экспрессии AP определяет худший прогноз, даже несмотря на более благоприятный молекулярный подтип опухоли.

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от стадии, гистологической формы, степени дифференцировки опухоли и уровня экспрессии андрогеновых рецепторов

Характеристика опухолевого процесса	АР-статус		
	Негативный (n=6)	Позитивный (n=64)	Всего больных (n=70)
Стадия	I	1 (16,7 %)	26 (37,1 %)
	IIa	1 (16,7 %)	12 (18,8 %)
	IIb	1 (16,7 %)	14 (21,9 %)
	IIIa	2 (33,3 %)	8 (12,5 %)
	IIIb	1 (16,7 %)	3 (4,7 %)
	IV	-	2 (3,1 %)
Гистология	Протоковый рак	6 (100 %)	61 (87,1 %)
	Дольковый рак	-	2 (2,9 %)
	Смешанный гистотип	-	5 (7,1 %)
	Редкие формы РМЖ	-	2 (2,9 %)
G	I степень	-	10 (14,3 %)
	II степень	2 (33,3%)	35 (54,7 %)
	III степень	4 (66,7 %)	18 (28,1 %)
	CIS	-	1 (1,4 %)

Таблица 5

Молекулярные подтипы опухоли и уровень экспрессии андрогеновых рецепторов

Молекулярно-генетический подтип РМЖ	АР-статус		
	Негативный (n=6)	Позитивный (n=64)	Всего больных (n=70)
Люминальный A	2 (33,3 %)	16 (25,0 %)	18 (25,7 %)
Люминальный B her-	1 (16,7 %)	28 (43,8 %)	29 (41,4 %)
Люминальный B her+	-	7 (10,9 %)	7 (10,0 %)
Erb-B2 сверх-экспрессирующий	-	6 (9,4 %)	6 (8,6 %)
Базальноподобный рак	3 (50,0 %)	7 (10,9 %)*	10 (14,3 %)

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных с АР-негативным статусом (p=0,034).

Таблица 6

Общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от уровня экспрессии андрогеновых рецепторов

Отдаленные результаты	АР-статус		
	Негативный (n=6)	Позитивный (n=64)	Всего больных (n=70)
1-годичная выживаемость	100 %	98,4 ± 1,6 %	95,4 ± 2,6 %
3-летняя выживаемость	66,7 ± 19,2 %	94,9 ± 2,9 %	87,1 ± 4,3 %
5-летняя выживаемость	33,3 ± 19,2 %	91,0 ± 3,9 %	81,4 ± 5,1 %
10-летняя выживаемость	-	83,3 ± 5,6 %	81,4 ± 5,1 %
Медиана выживаемости, мес	39,9	Не достигнута*	Не достигнута

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных с АР-негативным статусом (p=0,0007).

Обсуждение

За последние годы существенно расширились представления об особенностях биологии РМЖ, выявлен ряд характерных генетических и молекулярных изменений. Исследуются различные биологические показатели, которые могут иметь определенное прогностическое значение, изучаются различные маркеры хорошего и плохого прогноза заболевания у пациенток, страдающих РМЖ [12]. Исследования V. Panet-Raymond et al. [13] показали, что в люминальных подтипах РМЖ экспрессия АР была ассоциирована с низким pT, низкой степенью злокачественности опухоли и,

соответственно, с более благоприятным прогнозом. Авторы пришли к выводу, что позитивный эффект положительной экспрессии АР мог быть результатом подавления рецепторами андрогенов сигнальных путей рецепторов эстрогена. Аналогичные данные были получены нами, в частности, у АР позитивных больных в подавляющем большинстве случаев определялись РМЖ I стадии и опухоли II степени злокачественности. Схожие данные были получены японскими исследователями [16], которые иммуногистохимическим способом изучали экспрессию АР у больных люминальным подтипом РМЖ. Ими был проанализирован уровень

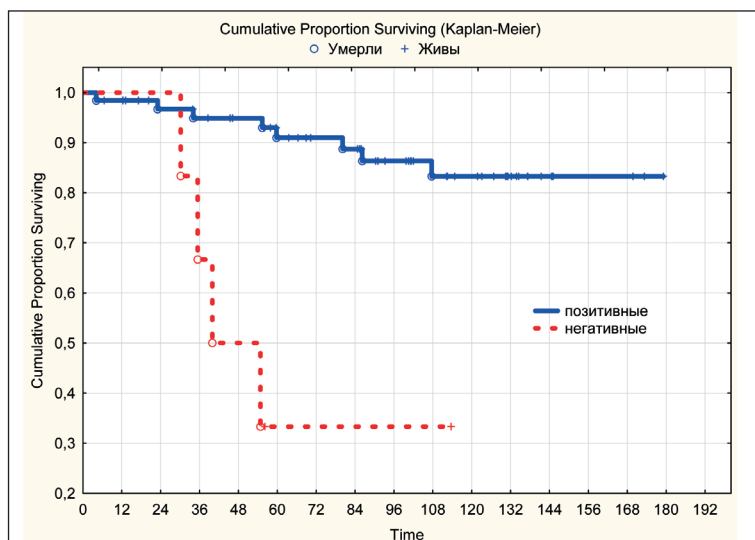


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии АР ($p=0,0007$)

экспрессии АР у 250 больных РМЖ и сопоставлен с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Экспрессия АР увеличивалась с возрастом в ЭР-позитивных случаях. У пациентов старше 51 года высокий уровень экспрессии АР значимо коррелировал с хорошим прогнозом. Авторы пришли к заключению о том, что выраженная экспрессия АР определяет хороший прогноз у больных люминальным подтипом РМЖ [16].

Таким образом, сопоставляя результаты проведенного исследования с данными литературы, можно сделать вывод, что изучение АР в опухолевой ткани у пациентов РМЖ является перспективным направлением не только в изучении прогноза заболевания, но и поиска дополнительных подходов к лечению РМЖ и особенно при трижды негативном раке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология. 2006; 1: 9–15.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 2 (21). Прил. 1.
3. Safarpour D., Tavassoli F.A. A Targetable Androgen Receptor-Positive Breast Cancer Subtype Hidden Among the Triple-Negative Cancers. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139 (5): 612–7. doi: 10.5858/arpa.2014-0122-RA.
4. Крылов А.Ю., Крылов Ю.В. Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы). Вестник Витебского государственного медицинского института. 2015; 14 (5): 5–15.
5. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? Med Sci Monit. 2000; 6 (2): 433–438.
6. Liao D.J., Dickson R.B. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002; 80 (2): 175–189.
7. Isola J.J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. J Pathol. 1993; 170 (1): 31–35.
8. Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K., Marotti J.D., Hankinson S.E., Colditz G.A., Tamimi R.M. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. Clin Cancer Res. 2011; 17 (7): 1867–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2021.
9. Moifar F., Okcu M., Tsybrovskyy O., Regitnig P., Lax S.F., Weybora W., Ratschek M., Tavassoli F.A., Denk H. Androgen receptors frequently are

Заключение

Пациентки с отрицательным АР-статусом имели неспецифическую гистологическую форму РМЖ и II или III степень злокачественности опухоли.

У больных с трижды негативным РМЖ уровень экспрессии АР значимо выше ($p=0,034$) по сравнению с другими молекулярными подтипами рака молочной железы.

Показатели отдаленной выживаемости значимо выше у больных РМЖ с высоким уровнем экспрессии АР.

АР являются перспективным фактором прогноза течения рака молочной железы при всех молекулярных подтипах и могут являться перспективной мишенью для таргетной терапии.

expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. Cancer. 2003; 98 (4): 703–711.

10. Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K., Ikeda K., Tokunaga S., Nagahara H., Sakurai K., Inoue T., Nishiguchi Y. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. Int J Clin Oncol. 2001. 13 (5). P. 431–5. doi: 10.1007/s10147-008-0770-6.

11. Tang D., Xu S., Zhang Q., Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. Med Oncol. 2012; 29 (2): 526–533. doi: 10.1007/s12032-011-9948-2.

12. Federici C., Petrucci F., Caimi S., Cesolini A., Logozzi M., Borghi M., D'Illo S., Lugini L., Violante N., Azzarito T., Majorani C., Brambilla D., Fais S. Exosome Release and Low pH Belong to a Framework of Resistance of Human Melanoma Cells to Cisplatin. PLoS ONE. 2014; 9 (2): e88193. doi: 10.1371/journal.pone.0088193

13. Panet-Raymond V., Gottlieb B., Beitel L.K., Pinsky L., Trifiro M.A. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. Mol Cell Endocrinol. 2000; 167 (1): 139–150.

14. Tokunaga E., Hisamatsu Y., Taketani K., Yamashita N., Akiyoshi S., Okada S., Tanaka K., Saeki H., Oki E., Aishima S., Oda Y., Morita M., Maehara Y. Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Med. 2013; 6 (2): 763–73. doi: 10.1002/cam4.138.

Поступила 4.04.17
Принята в печать 15.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябчиков Денис Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез № 5, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: dr.densr@mail.ru.

Воротников Игорь Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей молочных желез № 5, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: i.vorotnikov@mail.ru.

Козлов Николай Александрович, кандидат медицинских наук, врач отделения патологии человека, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1847-6530.

Чхиквадзе Нино Валерьяновна, кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения опухолей молочных желез № 5, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: ninochkhi@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ANDROGEN RECEPTORS AS A FACTOR OF PROGNOSIS IN VARIOUS MOLECULAR-BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER

D.A. Ryabchikov, I.K. Vorotnikov, N.A. Kozlov, N.V. Chkhikvadze

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: dr.densr@mail.ru

Abstract

In the literature there has been increased interest in the study of androgenetic receptors (AR) in different molecular subtypes of breast cancer (BC) but we haven't found consensus about the role of levels of androgens and their metabolites in samples of biological fluids for the development of breast cancer. Determination of the level of androgenetic receptors in the tumor in patients with breast cancer is very relevant and promising direction in the study of the prognosis of the disease and the search for new complementary approaches to endocrine therapy of breast cancer, especially when basal-like molecular subtype.

Key words: breast cancer, androgen receptor, factor prognosis, molecular subtype.

REFERENCES

1. *Axel' E.M.* Malignant formations of the breast: The state of cancer care, morbidity and mortality. *Mammalogy*. 2006; 1: 9–15. [in Russian]
2. *Davydov M.I., Axel' E.M.* Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2005. *Bulletin N.N. Blokhin RONC RAMS*. 2010; 2 (21). Suppl. 1 [in Russian]
3. *Safarpour D., Tavassoli F.A.* A Targetable Androgen Receptor-Positive Breast Cancer Subtype Hidden Among the Triple-Negative Cancers. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139 (5): 612–7. doi: 10.5858/arpa.2014-0122-RA.
4. *Krylov A.Yu., Krylov Yu.V.* Androgens and breast cancer (literature review). *Bulletin of the Vitebsk State Medical Institute*. 2015; 14 (5): 5–15. [in Russian]
5. *Brys M.* Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med Sci Monit*. 2000; 6 (2): 433–438.
6. *Liao D.J., Dickson R.B.* Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002; 80 (2): 175–189.
7. *Isola J.J.* Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol*. 1993; 170 (1): 31–35.
8. *Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K., Marotti J.D., Hankinson S.E., Colditz G.A., Tamimi R.M.* Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (7): 1867–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2021.
9. *Moinfar F., Okcu M., Tsybrovskyy O., Regitnig P., Lax S.F., Weybora W., Ratschek M., Tavassoli F.A., Denk H.* Androgen receptors fre-

quently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*. 2003; 98 (4): 703–711.

10. *Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K., Ikeda K., Tokunaga S., Nagahara H., Sakurai K., Inoue T., Nishiguchi Y.* Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*. 2001. 13 (5). P. 431–5. doi: 10.1007/s10147-008-0770-6.

11. *Tang D., Xu S., Zhang Q., Zhao W.* The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol*. 2012; 29 (2): 526–533. doi: 10.1007/s12032-011-9948-2.

12. *Federici C., Petrucci F., Caimi S., Cesolini A., Logozzi M., Borghi M., D'Ilio S., Lugini L., Violante N., Azzarito T., Majorani C., Brambilla D., Fais S.* Exosome Release and Low pH Belong to a Framework of Resistance of Human Melanoma Cells to Cisplatin. *PLoS ONE*. 2014; 9 (2): e88193. doi: 10.1371/journal.pone.0088193

13. *Panet-Raymond V., Gottlieb B., Beitel L.K., Pinsky L., Trifiro M.A.* Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. *Mol Cell Endocrinol*. 2000; 167 (1): 139–150.

14. *Tokunaga E., Hisamatsu Y., Taketani K., Yamashita N., Akiyoshi S., Okada S., Tanaka K., Saeki H., Oki E., Aishima S., Oda Y., Morita M., Maehara Y.* Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Med*. 2013; 6 (2): 763–73. doi: 10.1002/cam4.138.

Received 4.04.17
Accepted 15.05.17

ABOUT THE AUTHORS

Ryabchikov Denis A., MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Department of Breast Cancer № 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dr.densr@mail.ru.

Vorotnikov Igor K., MD, DSc, Professor, Head of Surgical Department of Breast Cancer № 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: i.vorotnikov@mail.ru.

Kozlov Nikolai A., MD, PhD, Physician, Department of Pathology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). SPIN-code: 1847-6530.

Chkhikvadze Nino V., MD, PhD, Physician, Surgical Department of Breast Cancer № 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: ninochkhi@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests