https://doi.org/10.26442/18151434.2024.4.202919

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Прогностическая значимость экспрессии рецепторов андрогенов при трижды негативном раке молочной железы

И.С. Панченко[✉1,2], **С.В. Панченко**[1,2], **М.Г. Шарафутдинов**[1], **В.В. Родионов**[3], **В.В. Кометова**[3], **О.В. Бурменская**[3]
[1]ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;
[2]ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Определение экспрессии рецепторов андрогенов (АР) при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) является перспективной задачей онкологии.

Цель. Выявить корреляцию экспрессии АР с клиническими и генетическими характеристиками опухоли и прогнозом заболевания.

Материалы и методы. В исследование вошли 246 человек с ТНРМЖ, проходивших лечение в ГУЗ ОКОД (г. Ульяновск) и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (г. Москва) в период с 2014 по 2024 г. У всех пациентов определяли степень экспрессии АР иммуногистохимическим методом. Анализировали клинические (возраст, размер первичной опухоли, число пораженных регионарных лимфатических узлов, значение суммарного балла злокачественности) и генетические (уровень экспрессии 44 различных генов, выраженных в ln-шкале) параметры опухоли. Для оценки взаимосвязи между экспрессией АР и клинико-генетическими параметрами использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (однофакторный дисперсионный анализ) методы статистики. Для определения прогноза проводили анализ общей выживаемости с помощью построения кривых Каплана–Мейера.

Результаты. При сравнении кривых выживаемости использовался лог-ранговый критерий. Различия между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$. Экспрессия АР ассоциируется с пожилым возрастом, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, с экспрессией *CTSL2, AURKA, KRT5, CCND1, BCL2, FGFR4, TMEM45A, MiKI67, MYBL2, CDKN2A, FOXA1, SFRP1, PTEN, CD68, EMSY, GATA3, EXO1, PPP2R2A, TPX2, PAK1, PTTG1, UBE2T, KIF14, CCNB1, BAG1, TMEM45B, MYC, MIA, BIRC5, PD-L1, TRAC, ZNF703, TYMS, CCNE, ANLN* и неблагоприятным отдаленным прогнозом при ТНРМЖ.

Заключение. ТНРМЖ с наличием экспрессии АР является неоднородным подтипом. Он ассоциируется с пожилым возрастом, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, а также экспрессией большого числа генов. Согласно нашим данным экспрессия АР при ТНРМЖ ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом данной категории пациентов.

Ключевые слова: рецепторы андрогенов, трижды негативный рак молочной железы
Для цитирования: Панченко И.С., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г., Родионов В.В., Кометова В.В., Бурменская О.В. Прогностическая значимость экспрессии рецепторов андрогенов при трижды негативном раке молочной железы. Современная Онкология. 2024;26(4):426–430. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202919

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Определение экспрессии рецепторов андрогенов (АР) и связанных с ними сигнальных путей является перспективной задачей онкологов, занимающихся лечением трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Данный подтип опухолей характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом и частым метастазированием в легкие, печень, головной мозг и костную систему [1, 2]. В основе прогрессирования ТНРМЖ могут лежать различные молекулярные механизмы, изучение которых представляет собой актуальную научную задачу [3]. Одним из наиболее противоречивых прогностических параметров для ТНРМЖ, по нашему мнению, являются АР. Изучить экспрессию АР в опухоли возможно с помощью иммуногистохимического (ИГХ)-исследования [4] и данных молекулярно-генетического исследования [5]. По мнению одних исследователей – это фактор благоприятного прогноза [6], по мнению других – наоборот [7]. АР могут рассматриваться как дополнительная мишень в лечении ТНРМЖ [8]. Таким образом, мы можем констатировать, что изучение экспрессии АР при ТНРМЖ является важным уточняющим методом диагностики, так как помогает предсказывать прогноз заболевания.

Цель исследования – определить зависимость степени экспрессии АР от различных клинических и молекулярно-генетических характеристик: возраста, размера первичного опухолевого очага, значения суммарного балла злокачественности (СБЗ), числа метастатических лимфоузлов (ЛУ), уровня экспрессии 44 генов.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова медицинского

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Панченко Иван Сергеевич** – ассистент каф., врач – хирург-онколог каф. онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО УлГУ, врач-хирург, онколог хирургического отд-ния опухолей молочной железы и кожи ГУЗ ОКОД. E-mail: pan91ch@yandex.ru; SPIN-код: 3171-5174

Панченко Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО УлГУ, зам. глав. врача по медицинской части ГУЗ ОКОД. SPIN-код: 6140-6733

Шарафутдинов Марат Гакифович – канд. мед. наук, зав. каф. онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова медицинского фак-та им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВО УлГУ. SPIN-код: 4904-0615

✉**Ivan S. Panchenko** – Assistant, Ulyanovsk State University, Regional Clinical Oncologic Dispensary. E-mail: pan91ch@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7923-4317

Sergei V. Panchenko – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University, Regional Clinical Oncologic Dispensary. Scopus Author ID: 1062292; ORCID: 0000-0002-9006-2023

Marat G. Sharafutdinov – Cand. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University. Scopus Author ID: 130608; ORCID: 0000-0002-8782-4111

https://doi.org/10.26442/18151434.2024.4.202919

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic significance of androgen receptor expression in triple-negative breast cancer

Ivan S. Panchenko[✉1,2], **Sergei V. Panchenko**[1,2], **Marat G. Sharafutdinov**[1], **Valerii V. Rodionov**[3], **Vlada V. Kometova**[3], **Olga V. Burmenskaya**[3]

[1]Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;
[2]Regional Clinical Oncologic Dispensary, Ulyanovsk, Russia;
[3]Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Determining androgen receptor (AR) expression in triple-negative breast cancer (TNBC) is a promising tool in oncology.

Aim. To identify the correlation of AR expression with the clinical and genetic characteristics of the tumor and the disease prognosis.

Materials and methods. The study included 246 subjects with TNBC treated at Ulyanovsk Regional Oncological Clinical Dispensary and Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology (Moscow) from 2014 to 2024. The AR expression was determined by immunohistochemical method in all patients. Clinical (age, primary tumor size, number of regional lymph nodes affected, total malignancy score) and genetic (expression level of 44 genes expressed on the ln-scale) tumor parameters were analyzed. Parametric (Student's t-test) and non-parametric (one-way ANOVA) statistical methods were used to evaluate the relationship between AR expression and clinical genetic parameters. An overall survival analysis was performed using Kaplan–Meier curves to determine the prognosis.

Results. A log-rank test was used when comparing survival curves. Differences between groups were considered statistically significant at $p<0.05$. AR expression is associated with elderly age, metastatic lesions of regional lymph nodes, with the expression of *CTSL2, AURKA, KRT5, CCND1, BCL2, FGFR4, TMEM45A, MiKI67, MYBL2, CDKN2A, FOXA1, SFRP1, PTEN, CD68, EMSY, GATA3, EXO1, PPP2R2A, TPX2, PAK1, PTTG1, UBE2T, KIF14, CCNB1, BAG1, TMEM45B, MYC, MIA, BIRC5, PD-L1, TRAC, ZNF703, TYMS, CCNE, ANLN* and poor long-term prognosis in TNBC.

Conclusion. TNBC with AR expression is a heterogeneous subtype. It is associated with advanced age, metastatic involvement of regional lymph nodes, and expression of a large number of genes. According to our data, AR expression in TNBC is associated with unfavorable long-term prognosis of this category of patients.

Keywords: androgen receptors, triple-negative breast cancer

For citation: Panchenko IS, Panchenko SV, Sharafutdinov MG, Rodionov VV, Kometova VV, Burmenskaya OV. Prognostic significance of androgen receptor expression in triple-negative breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2024;26(4):426–430. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202919

факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». В исследование включены 246 пациентов с ТНРМЖ. Период исследования: 2014–2024 гг. Критерий включения: наличие морфологически подтвержденного ТНРМЖ по данным ИГХ-исследования T0-4, N0-3, M0-1 стадий. Всем пациентам проводилось клиническое обследование в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

Средний возраст пациентов составил 57,76 года (95% доверительный интервал – ДИ 56,28–59,25). Средние показатели длины опухолевого узла составили 28,26 мм (95% ДИ 26,41–30,11), ширины – 22,34 мм (95% ДИ 20,67–24,08). СБЗ, предложенный в 2009 г. морфологами ГУЗ ОКОД (г. Ульяновск), – морфологический критерий, способный прогнозировать течение инфильтрирующего рака молочной железы. Он складывается из нескольких морфологических параметров: степени дифференцировки опухоли, клеточного полиморфизма, митотической активности опухолевых клеток, характера инвазивного роста, степени лимфогистиоцитарной инфильтрации, наличия опухолевых эмболов в сосудах стромы*. Среднее значение СБЗ в нашей выборке составило 14,27 балла (95% ДИ 13,96–14,58). Число метастатически измененных ЛУ по данным операционного материала составило в среднем 1,02 (95% ДИ 0,71–1,32).

Таблица 1. Распределение пациенток по степени экспрессии АР
Table 1. The distribution of patients by the degree of AR expression

Степень экспрессии АР	Абс.	%
Отсутствует/Слабая	204	83
Умеренная/Высокая	42	17

В зависимости от степени экспрессии АР все пациенты распределены на 2 группы: 1-я группа – с отсутствием/слабой экспрессий АР; 2-я группа – с умеренной/высокой степенью экспрессии АР. Степень экспрессии АР определялась на основании ранее разработанной методики с использованием данных ИГХ-исследования [9]. Для определения экспрессии АР использовали антитело к АР (клон AE441, DAKO, концентрированные мышиные моноклональные антитела, рабочее разведение 1:50). Случаями с положительной экспрессией считали образцы с ≥10% позитивно окрашенных клеток, АР-негативные опухоли определялись при наличии слабого

*Кометова В.В., Занкин В.В., Хайруллин Р.М., Родионов В.В. Способ прогнозирования пятилетней выживаемости пациенток с инфильтрирующим раком молочной железы путем определения суммарного балла злокачественности. Патент России №2547561, 2015. Бюл. №10.

Информация об авторах / Information about the authors

Родионов Валерий Витальевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». SPIN-код: 2716-7193

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологической патологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». SPIN-код: 2390-4253; Researcher ID: AAH-4161-2020

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, зав. лаб. онкологической генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». SPIN-код: 7771-6064

Valerii V. Rodionov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Scopus Author ID: 130606; ORCID: 0000-0003-0096-7126

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-9666-6875

Olga V. Burmenskaya – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Scopus Author ID: 282582; ORCID: 0000-0003-2842-3980

https://doi.org/10.26442/18151434.2024.4.202919

мембранного и цитоплазматического окрашивания менее чем в 10% опухолевых клеток (табл. 1).

У всех пациенток с наличием экспрессии АР определяли 3 степени экспрессии: 0 баллов – отсутствие экспрессии, 1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – высокая.

Оценивался уровень экспрессии 44 различных генов, выраженный в ln-шкале. В генетическую панель включены следующие гены: гены рецепторов гормонов (*ESR1, PGR*), группа генов рецепторов ростовых факторов (*ERBB2, GRB7, EGFR, FGFR4*), группа генов, регулирующих пролиферацию, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла (*MKI67, MYBL2, CCNB1, AURKA, BIRC5, MYC, CCND1, CCNE1, CDKN2A, KIF14, PPP2R2A, PTTG1, SFRP1, TMEM45B, TMEM45A, TPX2*), группа генов, регулирующих миграцию клеток, инвазию, организацию цитоскелета (*MMP11, CTSL2, EMSY, PAK1, ANLN*), гены апоптоза (*BCL2, BAG1, PTEN*), группа генов, регулирующих репликацию и репарацию ДНК (*TYMS, EXO1, UBE2T, TPT1*), маркеры дифференцировки клеток и коэкспрессированные с ними гены (*SCGB2A2, KRT5, MIA*), факторы транскрипции (*GATA3, FOXA1, ZNF703, NAT1*), гены иммунной системы (*CD68, TRAC, PD-L1*).

Методика молекулярно-генетического исследования заключалась в предварительном выделении РНК с последующей амплификацией комплементарной ДНК (кДНК) опухолевых образцов в режиме реального времени методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. Для проведения молекулярно-генетического исследования парафиновые срезы толщиной 4,5 мкм в количестве 3 штук помещали в сухие пластиковые пробирки объемом 1,5 мл. Перед выделением тотальной РНК проводили предварительную изоляцию парафина и обработку образцов протеиназой К с помощью набора реагентов «Проба-ПК», далее использовали наборы реагентов для выделения РНК «Проба НК-плюс», предусматривающие спиртовое осаждение нуклеиновых кислот. Полученные препараты РНК сразу использовали для постановки реакции обратной транскрипции (синтез кДНК из РНК). Амплификацию кДНК осуществляли в режиме реального времени с измерением уровня флуоресценции по каналам FAM и Cy5 (мультиплексная полимеразная цепная реакция) с использованием детектирующих амплификаторов «ДТпрайм» (приборное обеспечение и наборы производства ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия). После завершения амплификации уровень представленности транскриптов рассчитывали методом сравнения индикаторных циклов (метод ΔCq) с нормировкой относительно референсных генов *B2M, GUSB, HPRT1*.

Для определения прогностической значимости анализируемых групп проводили анализ общей выживаемости с помощью построения кривых Каплана–Мейера. При сравнении кривых выживаемости использовался лонг-ранговый критерий. Различия между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$.

На все исследования получено разрешение этической комиссии ФГБОУ ВО УлГУ (протокол №12 от 23.12.2017).

В качестве статистического инструмента использовали программу IBMM SPSS Statistics for Windows, version 20.0.

Результаты

На основании полученных данных только переменные «возраст» и «число метастатических регионарных ЛУ» продемонстрировали статистически значимую корреляцию с экспрессией АР ($p<0,05$). Продемонстрировано, что пациентки с «умеренной/сильной экспрессией АР» были старше и чаще имели поражение регионарного лимфатического коллектора по сравнению с пациентками из группы «отсутствие/слабая экспрессия АР» (табл. 2).

После проверки распределения генов по критерию нормальности (критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса) оказалось, что 9 из 44 генов имели нормальное распределение ($p>0,05$), а 35 – распределение генов, отличное от нормы ($p<0,05$).

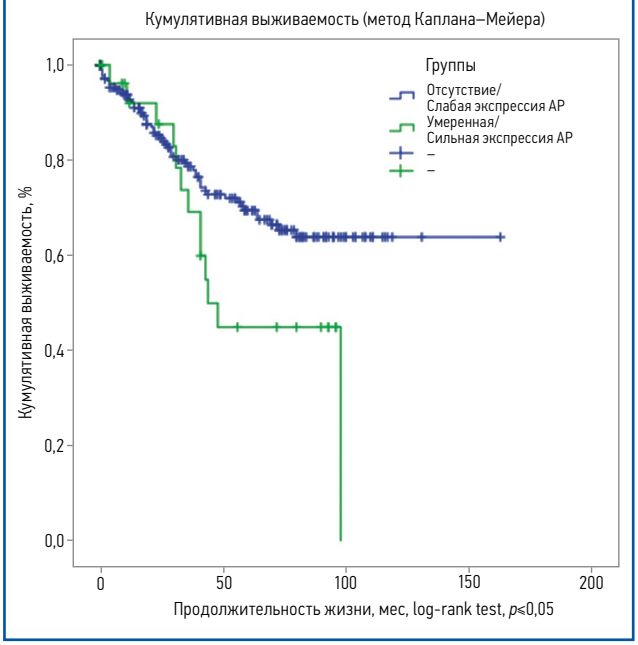
Соответственно, для поиска зависимостей между уровнем экспрессии АР и генами использовали t-критерий Стьюдента

Таблица 2. Различия между группами в зависимости от значений клинических факторов
Table 2. Differences between groups depending on the values of clinical factors

Показатель	Уровень экспрессии АР				*p*
	отсутствие/слабая экспрессия		умеренная/высокая экспрессия		
	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
Возраст, полных лет	56,91±0,8	55,33–58,49	64,39±1,84	60,61–68,18	0,002*
Длина узла, мм	28,64±1,03	26,61–30,69	25,28±1,82	21,53–29,03	0,257
Ширина узла, мм	22,63±0,93	20,80–24,73	20,03±1,60	16,74–23,33	0,329
СБЗ, баллы	14,28±0,15	13,97–14,59	14,18±0,61	12,92–15,44	0,839
Число метастатических ЛУ	0,84±0,14	0,56–1,13	2,36±0,77	0,78–3,93	0,002*

*Здесь и далее в табл. 3: различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Рис. 1. Общая выживаемость пациенток в зависимости от уровня экспрессии АР.
Fig. 1. Overall survival of patients depending on the level of AR expression.



(*ERBB2, CTSL2, AURKA, KRT5, CCND1, BCL2, SCGB2A2, FGFR4, TMEM45A*) и однофакторный дисперсионный анализ (*ESR1, PGR, GRB7, MiKI67, MYBL2, CDKN2A, FOXA1, SFRP1, NAT1, PTEN, CD68, EMSY, GATA3, EXO1, PPP2R2A, TPX2, PAK1, PTTG1, UBE2T, KIF14, CCNB1, MMP11, BAG1, EGFR, TMEM45B, MYC, MIA, BIRC5, PD-L1, TRAC, ZNF703, TYMS, CCNE1, TPT1, ANLN*); табл. 3.

Из проанализированных 44 генов только 9 не ассоциировались ($p>0,05$) со статусом АР: *ERBB2, SCGB2A2, ESR1, PGR, GRB7, NAT1, MMP11, EGFR, TPT1*.

Анализ выживаемости выполнен на 13.03.2024. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 44±5,05 мес (95 ДИ 34,1–53,9 мес). Всего в исследовании зарегистрировано 68 летальных случаев. При построении кривых Каплана–Мейера группы пациентов статистически значимо различались – log-rank test $p\leq0,05$ (рис. 1).

Мы можем видеть на рис. 1, что показатели общей выживаемости оказались выше в группе пациенток с отсутствием/слабой экспрессией АР, в то время как пациентки с умеренной/сильной экспрессией демонстрировали худшие показатели выживаемости.

Таблица 3. Различия между группами в зависимости от значений различных генов
Table 3. Differences between groups depending on the values of different genes

Показатель		Уровень экспрессии АР		*p*
		отсутствие/слабая экспрессия	умеренная/высокая экспрессия	
		M±m	M±m	
Нормально распределенные гены	*ERBB2*	-1,50±0,06	-1,18±0,16	0,105
	CTSL2	-2,90±0,07	-4,28±0,16	0,001*
	AURKA	-3,99±0,05	-4,80±0,18	0,001*
	KRT5	-3,11±0,13	-4,77±0,52	0,001*
	CCND1	-1,10±0,71	-1,15±0,17	0,001*
	BCL2	-4,19±0,72	-4,72±0,17	0,014*
	SCGB2A2	-4,54±0,23	-3,29±0,65	0,065
	FGFR4	-4,82±0,80	-3,80±0,27	0,001*
	TMEM45A	-3,35±0,82	-3,91±0,20	0,013*
Распределение генов, отличное от нормы	*ESR1*	-4,24±0,93	-3,90±0,27	0,22
	PGR	-6,28±0,08	-6,41±0,25	0,624
	GRB7	-2,44±0,06	-2,60±0,20	0,41
	MiKI67	-2,69±0,61	-4,18±0,24	0,001*
	MYBL2	-1,67±0,55	-2,65±0,19	0,001*
	CDKN2A	-1,24±0,91	-2,38±0,21	0,001*
	FOXA1	-4,44±0,13	-1,69±0,23	0,001*
	SFRP1	-2,24±0,11	-4,15±0,32	0,001*
	NAT1	-6,02±0,07	-6,13±0,20	0,608
	PTEN	-2,49±0,48	-2,80±0,13	0,019*
	CD68	-1,54±0,40	-2,03±0,13	0,001*
	EMSY	-3,24±0,44	-3,68±0,14	0,001*
	GATA3	-4,22±0,84	-3,60±0,21	0,011*
	EXO1	-4,35±0,63	-5,60±0,23	0,001*
	PPP2R2A	-3,17±0,41	-3,74±0,13	0,001*
	TPX2	-2,03±0,61	-3,39±0,21	0,001*
	PAK1	-2,43±0,43	-3,02±0,14	0,001*
	PTTG1	-2,30±0,48	-3,43±0,19	0,001*
	UBE2T	-2,27±0,53	-3,19±0,22	0,001*
	KIF14	-4,97±0,69	-6,36±0,24	0,001*
	CCNB1	-2,43±0,49	-3,49±0,18	0,001*
	MMP11	-3,24±0,12	-2,81±0,23	0,239
	BAG1	-3,01±0,42	-3,63±0,15	0,001*
	EGFR	-2,78±0,77	-3,07±0,30	0,382
	TMEM45B	-6,17±0,14	-3,37±0,34	0,001*
	MYC	-0,72±0,06	-2,04±0,15	0,001*
	MIA	-4,24±0,12	-6,51±0,25	0,001*
	BIRC5	-3,77±0,66	-4,76±0,20	0,001*
	PD-L1	-5,11±0,53	-5,97±0,19	0,001*
	TRAC	-2,33±0,45	-2,77±0,16	0,002*
	ZNF703	-5,47±0,97	-4,90±0,20	0,043*
	TYMS	-3,03±0,57	-4,35±0,18	0,001*
	CCNE	-3,60±0,59	-4,71±0,20	0,001*
	TPT1	-5,30±0,10	-5,44±0,18	0,656
	ANLN	-2,52±0,58	-3,61±0,20	0,001*

Обсуждение

Как сказано выше, убедительно судить об экспрессии АР как о прогностически значимом факторе для ТНРМЖ не представляется возможным. В исследовании X. Luo и соавт. (2010 г.), экспрессия АР коррелировала с улучшением 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с ТНРМЖ [10]. Кроме выживаемости, продемонстрирована ассоциация экспрессии АР с менопаузальным статусом, степенью дифференцировки опухоли и статусом регионарных ЛУ. Результаты данного исследования перекликаются с результатами нашего исследования. Мы также продемонстрировали статистически достоверную корреляцию экспрессии АР с возрастом пациентов, количеством пораженных регионарных ЛУ и общей выживаемостью.

Положительное прогностическое влияние экспрессии АР на прогноз пациентов с ТНРМЖ продемонстрировано еще в нескольких исследованиях [4, 7]. По мнению M. Pistelli и соавт. (2014 г.), АР могут рассматриваться как дополнительный клинико-морфологический фактор прогноза наравне с индексом пролиферативной активности Ki-67 и лимфоваскулярной инвазией. Однако ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость экспрессия АР, по мнению авторов, не влияла [11].

В исследовании, проведенном P. Gasparini и соавт. (2014 г.), продемонстрирована связь между экспрессией АР, степенью дифференцировки опухоли и улучшением общей выживаемости пациентов с ТНРМЖ [12]. Это исследование примечательно тем, что в нем показана позитивная корреляция ИГХ-маркера (положительный статус АР) с различными микро-РНК (HER4, TNFSF10, CDK6, FOXA1). В нашем исследовании удалось продемонстрировать существование позитивной корреляции АР с большим числом (35) генов. Статистически значимая корреляция между экспрессией АР показана со следующими генами: *CTSL2, AURKA, KRT5, CCND1, FGFR4, TMEM45A, MiKI67, MYBL2, CDKN2A, FOXA1, SFRP1, PTEN, CD68, EMSY, GATA3, EXO1, PPP2R2A, TPX2, PAK1, PTTG1, UBE2T, KIF14, CCNB1, BAG1, TMEM45B, MYC, MIA, BIRC5, PD-L1, TRAC, ZNF703, TYMS, CCNE, ANLN*.

По данным P. Qiu и соавт. (2021 г.), экспрессия АР при ТНРМЖ ассоциируется с молекулярными сигнальными путями (*AURKA, TPX2, CCNB1, TYMS*), которые рассматриваются в ряде доклинических исследований как мишени для терапии андроген-рецептор-позитивных пациентов с ТНРМЖ [13].

Экспрессия АР при ТНРМЖ ассоциируется с апокриновым морфологическим подтипом, который, в свою очередь, характеризуется высокой частотой экспрессии генов, ответственных за PI3K/Akt-сигнальный путь (*PTEN, FGFR4, ERBB2*) [14]. Именно этим фактом, по мнению авторов, объясняется особенность ТНРМЖ давать плохой ответ на химиотерапию при наличии благоприятных клинико-морфологических параметров.

Наличие АР и *FOXA1* при ТНРМЖ, по мнению S. Guiu и соавт. (2015 г.), придает опухоли черты люминального подтипа (пожилой возраст, низкая степень злокачественности, большое число метастатически измененных ЛУ) [15]. Стоит уточнить, что в данном исследовании статус *FOXA1* определялся иммуногистохимически.

Метапластическая гистологическая форма рака молочной железы наиболее часто встречается при ТНРМЖ. Для данного подтипа характерно наличие коэкспрессии АР, *PD-L1, TPOP2* (антиген поверхности клеток трофобласта 2-го типа). По мнению S. Chartier и соавт. (2023 г.), данные маркеры могут быть специфичными для этого подтипа опухоли [16].

Заключение

Таким образом, мы можем констатировать, что ТНРМЖ с наличием экспрессии АР является неоднородным подтипом. Он ассоциируется с пожилым возрастом, метастатическим поражением регионарных ЛУ, а также экспрессией большого числа генов. Согласно нашим данным экспрессия АР при ТНРМЖ ассоциируется с неблагоприятным отдаленным прогнозом данной категории пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.С. Панченко – согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы; С.В. Панченко – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; М.Г. Шарафутдинов – окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; В.В. Родионов – разработка концепции научной работы; В.В. Кометова – анализ и интерпретация данной работы; О.В. Бурменская – статистическая обработка материала.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.S. Panchenko – claim responsibility for all aspects of the study and ensure that all issues related to the accuracy and integrity of any part of the work can be properly investigated and resolved; S.V. Panchenko – critical review with the addition of valuable intellectual content; M.G. Sharafutdinov – final approval of the manuscript for publication; V.V. Rodionov – study concept development; V.V. Kometova – review and interpretation of the study; O.V. Burmenskaya – statistical data processing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УлГУ (протокол №12 от 23.12.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Ulyanovsk State University (Minutes №12 dated 23.12.2017). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Li X, Yang J, Peng L, et al. 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):279-87. DOI:10.1007/s10549-016-4059-6
2. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7. DOI:10.1200/JCO.2009.25.9820
3. Grasset EM, Dunworth M, Sharma G, et al. Triple-negative breast cancer metastasis involves complex epithelial-mesenchymal transition dynamics and requires vimentin. *Sci Transl Med.* 2022;14(656):eabn7571. DOI:10.1126/scitranslmed.abn7571
4. Astvatsaturyan K, Yue Y, Walts AE, Bose S. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197827. DOI:10.1371/journal.pone.0197827
5. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1688-98. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
6. Grellety T. Cancer du sein triple négatif exprimant le récepteur aux androgènes: de la biologie à la thérapeutique [Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: From biology to therapy]. *Bull Cancer.* 2020;107(4):506-16 [French]. DOI:10.1016/j.bulcan.2019.12.012
7. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):82-9. DOI:10.1245/s10434-014-3984-z
8. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, et al. 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):812-8. DOI:10.1093/annonc/mdw067
9. Kometova V, Panchenko I, Rodionov V, et al. The scale of androgen expression in triple negative breast cancer. Abstracts 29-th European Congress of Pathology: Pathology for Patient Care. – RAI Amsterdam, The Netherlands, 02.09–06.09.2017. – PS-01-018 (S54). *Virchows Arch.* 2017;471(Suppl. 1):68-9.
10. Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer.* 2010;29(6):585-90. DOI:10.5732/cjc.009.10673
11. Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, et al. Androgen receptor expression in early triple-negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations. *Cancers (Basel).* 2014;6(3):1351-62. DOI:10.3390/cancers6031351
12. Gasparini P, Fassan M, Cascione L, et al. Androgen receptor status is a prognostic marker in non-basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options. *PLoS One.* 2014;9(2):e88525. DOI:10.1371/journal.pone.0088525
13. Qiu P, Guo Q, Yao Q, et al. Hsa-mir-3163 and CCNB1 may be potential biomarkers and therapeutic targets for androgen receptor positive triple-negative breast cancer. *PLoS One.* 2021;16(11):e0254283. DOI:10.1371/journal.pone.0254283
14. Wang Y, Hacking SM, Li Z, et al. Triple-negative Breast Carcinoma With Apocrine and Histiocytoid Features: A Clinicopathologic and Molecular Study of 18 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2023;47(9):1011-8. DOI:10.1097/PAS.0000000000002073
15. Guiu S, Charon-Barra C, Vernerey D, et al. Coexpression of androgen receptor and FOXA1 in nonmetastatic triple-negative breast cancer: ancillary study from PACS08 trial. *Future Oncol.* 2015;11(16):2283-97. DOI:10.2217/fon.15.102
16. Chartier S, Brochard C, Martinat C, et al. TROP2, androgen receptor, and PD-L1 status in histological subtypes of high-grade metaplastic breast carcinomas. *Histopathology.* 2023;82(5):664-71. DOI:10.1111/his.14852

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2024
Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024

OMNIDOCTOR.RU