

# ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**К. В. Радуль, М. В. Киселева, И. А. Жарикова**

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

**Цель исследования:** анализ литературных данных, оценка прогностических факторов и возможности внедрения терапии у больных с тройным негативным подтипом заболевания.

**Материалы и методы:** изучены публикации, обзоры, крупные метаанализы и исследования, посвященные данной теме. Для написания данного обзора использованы 23 источника.

**Результаты:** анализ доступных исследований показал, что определение экспрессии рецепторов андрогенов при раке молочной железы, особенно при тройном негативном подтипе, может стать новым направлением в разработке адъювантной терапии и улучшении прогноза для пациентов.

**Заключение:** экспрессия рецепторов андрогенов представляет собой перспективную терапевтическую мишень при раке молочной железы. Ее уровень может иметь как прогностическое значение, так и предсказывать реакцию на лечение. Несмотря на то, что убедительные клинические доказательства этой роли пока ограничены, сложное взаимодействие рецепторов андрогенов с ключевыми сигнальными путями и их контекстно-зависимые функции в различных молекулярных подтипах рака молочной железы открывают важные направления для исследований.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, прогностические факторы, гормональная терапия, андрогены, экспрессия рецепторов

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION IN BREAST CANCER (LITERATURE REVIEW).

**K. V. Radul, M. V. Kiseleva, I. A. Zharikova**

Medical Radiological Research Center named after A. F. Tsyba — a Branch of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Objective:** To analyze literature data, assess prognostic factors, and evaluate the potential for implementing therapy in patients with the triple-negative subtype of the disease.

**Materials and methods:** Publications, reviews, large meta-analyses, and studies addressing this topic were used. A total of 23 sources were consulted to write this review.

**Results:** Analysis of available studies has shown that determining androgen receptor expression in breast cancer — particularly in the triple-negative subtype — could become a new direction in developing adjuvant therapy and improving patient prognosis.

**Conclusion:** Androgen receptor expression represents a promising therapeutic target in breast cancer. Its level may have both prognostic value and the potential to predict treatment response. Although conclusive clinical evidence for this role is still limited, the complex interaction of androgen receptors with key signaling pathways and their context-dependent functions in different molecular subtypes of breast cancer open up important avenues for research.

**Keywords:** breast cancer, prognostic factors, hormone therapy, androgens, receptor expression

### Введение

Около 80 % из общего количества пациентов наблюдаются со злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочной железы (22,4 %),

кожи (без меланомы кожи) (15,6 %), тела матки (7,8 %), ободочной кишки (7,1 %), лимфатической и кроветворной тканей (4,4 %), почки (3,2 %), щитовидной железы (3,9 %), шейки

матки (4,3 %), прямой кишки (3,3 %), трахеи, бронхов, легкого (3,9 %) и желудка (3,8 %).

Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, наибольшую когорту составляют пациенты со злокачественными опухолями молочной железы (20,7 %), тела матки (7,9 %), кожи (кроме меланомы) (7,4 %), лимфатической и кроветворной тканей (6,2 %), щитовидной железы (5,9 %), ободочной кишки (5,6 %), почки (5,4 %), шейки матки (5,3 %), прямой кишки (3,5 %), яичника (3,2 %), желудка (3,0 %), мочевого пузыря (2,9 %) [1].

На прогноз при раке молочной железы, включая общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ), ключевое влияние оказывают несколько установленных факторов: размер первичной опухоли, поражение подмышечных лимфатических узлов, гистологические характеристики и молекулярно-биологический подтип. В клинической практике для прогнозирования ответа на лечение уже давно используются рецепторный статус и уровень экспрессии HER2. В настоящее время активно изучается прогностическая роль других биологических маркеров, таких как активность деления клеток, апоптоз и особенности межклеточных взаимодействий [2].

Современная диагностика рака молочной железы (РМЖ) опирается на две ключевые классификации. Для оценки микроскопического строения опухолей используется гистологиче-

ская классификация ВОЗ (Международного агентства по изучению рака, IARC), обновленная в 2011 году. Для определения тактики лечения и прогноза принципиальное значение имеет молекулярно-генетическая классификация, предложенная Perou и соавт. в 2000 году. Она выделяет четыре основных биологических подтипа: люминальный А, люминальный В, HER2-положительный и тройной негативный РМЖ. Каждый из этих подтипов отличается характером течения болезни и специфической реакцией на терапию [3, 4]. Определение уровня экспрессии рецепторов эстрогена (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER2 и индекса пролиферации Ki67 является стандартом обследования при раке молочной железы. Предпочтительным методом для оценки РЭ, РП и Ki67 является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Для интерпретации результатов ИГХ по РЭ и РП рекомендуется использовать полуколичественную систему Allred. Она учитывает два параметра:

- процент позитивных опухолевых ядер;
- интенсивность окрашивания.

Каждому параметру присваивается балл (от 0 до 3 за процент клеток и от 0 до 3 за интенсивность). Их сумма дает итоговый по шкале Allred (от 0 до 8).

- 0–2 балла: рецептор-негативный статус.
- 3–4 балла: слабopоложительная экспрессия.

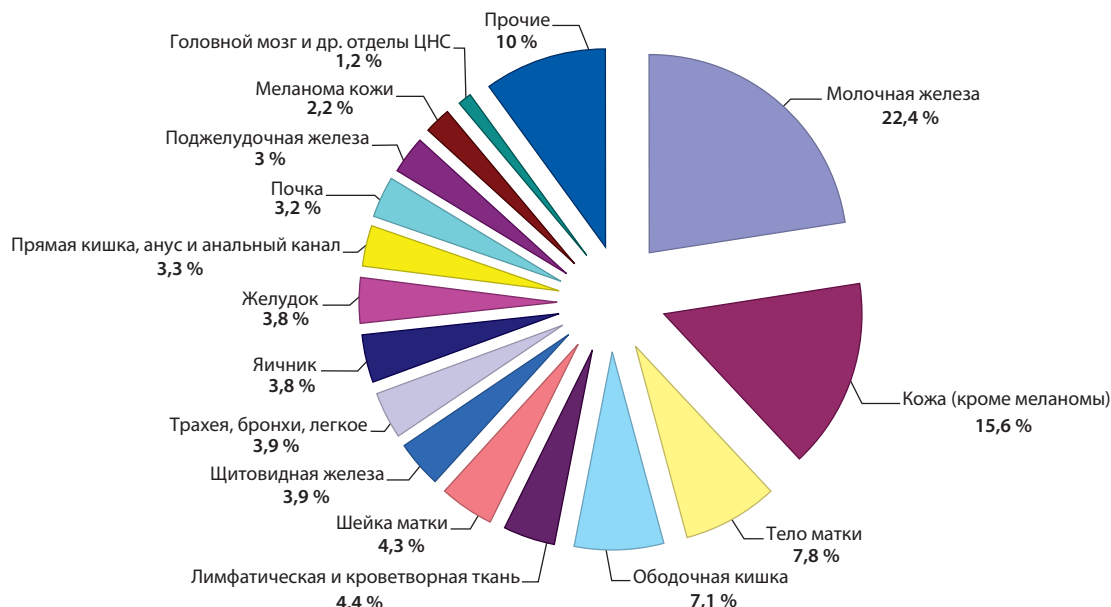


Рис. 1. «Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2024 г. [1].»

- 5–6 баллов: умеренная экспрессия.
- 7–8 баллов: выраженная экспрессия [8].

Слабоположительный РЭ (1–10 % клеток или 3–4 балла по шкале Allred): опухоли с такой экспрессией имеют низкую чувствительность к гормональной терапии (ГТ), что требует осторожности при ее назначении. Определение РП выполняет две функции:

- дополняет прогностическую характеристику;
- служит внутренним контролем качества: при негативном РЭ позитивный РП может указывать на техническую погрешность (например, ложноотрицательный РЭ) и требует перепроверки;

- (РЭ– / РП+): теоретически пациентам с такой опухолью может быть назначена гормональная терапия, однако убедительных данных о ее высокой эффективности в этой подгруппе нет, поскольку стандартные препараты (тамоксифен, ингибиторы ароматазы, фулвестрант) воздействуют на РЭ. Их механизм действия заключается в блокировке РЭ (тамоксифен), лишении его «топлива» — эстрогенов (ингибиторы ароматазы) или разрушении самого рецептора (фулвестрант). Согласно результатам крупных метаанализов, таких как исследование Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), при РЭ-отрицательных опухолях терапия тамоксифеном не даёт значимого клинического эффекта, при ER-положительном и PR-отрицательном статусе польза от терапии антиэстрогенами сохраняется, но может быть менее выраженной [5–7].

Заключение морфолога по результатам ИГХ обязательно должно включать оценку соответствия иммуногистохимической картины гистологическому строению опухоли для исключения артефактов [8].

### Роль андрогенов при различных подтипах рака молочной железы

#### 1. Андрогены как фактор риска развития РМЖ

У женщин в постменопаузе высокий уровень циркулирующих андрогенов ассоциирован с повышенным риском развития РМЖ (в 1,5–2 раза). Уровни циркулирующих тестостерона и дегидро-

эпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) снижаются постепенно, в то время как в период менопаузального перехода наблюдаются их временный подъем. Это связано с тем, что после менопаузы яичники перестают вырабатывать эстрогены, и основным их источником становятся андрогены, которые преобразуются в эстрогены в жировой ткани под действием фермента ароматазы. У женщин в пременопаузе эта связь менее очевидна и может быть обратной, что подчеркивает сложность гормонального баланса [9].

#### 2. Андрогены как прогностический фактор (после постановки диагноза)

Все зависит от типа рецепторов в опухоли. Андрогены оказывают свое действие через андрогеновый рецептор (AR), который экспрессируется в 60–80 % всех случаев РМЖ [10]. В основном в РЭ-положительных опухолях (около 70 %) и примерно в 40 % случаев тройного негативного рака [11–13].

Прогностическое значение при различных молекулярных подтипах:

1. Люминальные подтипы (РЭ+/РП+, HER2– или HER2+): наиболее изученная область. Высокая экспрессия AR в люминальных опухолях в большинстве исследований ассоциируется с более благоприятным прогнозом [14]. Исследование с участием 4147 женщин из когорты Nurses' Health Study показало, что РЭ-положительный статус независимо связан с увеличением выживаемости в первые 5–10 лет после постановки диагноза [15]. Метаанализ, проведенный Божович-Спасоевич, подтвердил, что экспрессия РЭ значимо коррелирует с увеличением как безрецидивной, так и общей выживаемости [16].

Транскриптомные данные (TCGA, METABRIC) показали, что высокий уровень AR в РЭ+ РМЖ, несмотря на связь с меньшей чувствительностью к химиотерапии и сниженным иммунным ответом, ассоциируется с лучшей выживаемостью [17]. Однако не все исследования подтверждают эту связь. Так, исследование с участием 3021 пациентки в постменопаузе не выявило связи экспрессии AR с прогнозом или ответом на эндокринную терапию (летрозолом или тамоксифеном) [18].

У пациенток с опухолями PЭ+/AP+ прогноз лучше, чем у пациенток с опухолями PЭ+/AP-. Одним из объяснений может быть конкуренция между AP и PЭ на уровне эстрогена [6, 7].

2. *Тройной негативный рак молочной железы (ER-/PR-/HER2-)*:

данные противоречивы, но чаще указывают на негативную роль эстрогенов. Уровень экспрессии AP значительно выше ( $p = 0,034$ ) при тройном негативном типе по сравнению с другими молекулярными типами РМЖ [19] и, по данным различных исследований, составляет от 3 до 43 %. Такие опухоли выделяют в отдельный подтип — люминальный андрогеновый (LAR) [20, 21].

В этом контексте высокая экспрессия AP часто связана с:

- 1) более низкой выживаемостью без рецидивов;
- 2) более высокой частотой метастазирования;
- 3) разными молекулярными особенностями (часто мутациями в гене *PIK3CA*).

Механизм: В отсутствие PЭ андрогены могут напрямую стимулировать рост опухоли через AP.

3. *HER2-позитивный подтип (PЭ+/-, HER2+)*:

- данные ограничены и неоднозначны. Роль AP требует дальнейшего изучения в этой группе.

### Андрогены как мишень для терапии

Исторически сложилось так, что терапия андрогенами, несмотря на их эффективность при РМЖ, не применялась из-за побочных эффектов и их ароматизации в эстрогены [22]. Роль андрогенового сигналинга при РМЖ сложна и зависит от статуса рецепторов эстрогена альфа (PЭα). В PЭα+ опухолях с высокой экспрессией PA андрогены проявляют супрессорную активность, подавляя пролиферацию. В PЭα-опухолях они, напротив, могут стимулировать рост, что, вероятно, связано с превращением в эстрогены при недостатке ароматазы. Кроме того, активация ароматазы регулирует экспрессию белков клеточного цикла (циклин D1 ↑, p21/p73 ↓), влияя на инвазивный потенциал клеток [23].

В современных реалиях при люминальном РМЖ изучается возможность применения ингибиторов андрогенных рецепторов (например, энзалутамида, бикалутамида) в комбинации с эндокринной терапией, особенно при резистентности к стандартному лечению. При трижды негативном раке молочной железы (подтип LAR): это наиболее активно изучаемая область. Терапия, направленная на AP (антагонисты AP, ингибиторы синтеза андрогенов), рассматривается как перспективная стратегия. Клинические испытания показывают неоднозначные, но обнадеживающие результаты для определенной группы пациентов. Возрождение интереса к этой теме произошло в 2000-х и особенно в 2010-х годах благодаря двум ключевым открытиям: выделению подтипа тройного негативного РМЖ и, в частности, люминального андрогенного подтипа (LAR), который характеризуется экспрессией AP и потенциальной чувствительностью к антиандрогенам, а также разработке новых, более мощных и безопасных препаратов: ингибиторов андрогенных рецепторов нового поколения (энзалутамид, абиратерон, апалутамид, дарулутамид), доказавших высокую эффективность при лечении рака предстательной железы.

### Выводы

Таким образом, AP представляет собой перспективную терапевтическую мишень при раке молочной железы. Его экспрессия может иметь как прогностическое значение, так и указывать на реакцию на лечение. Несмотря на то, что убедительных клинических доказательств этой роли пока недостаточно, сложное взаимодействие антигена с ключевыми сигнальными путями и его контекстно-зависимые функции в различных молекулярных подтипах РМЖ открывают важные направления для исследований. Дальнейшее изучение механизмов действия антигена позволит разработать новые стратегии персонализированной терапии. Это особенно важно при агрессивной форме тройного негативного подтипа рака молочной железы, при котором обнаруживаются антигены, и на которые можно опираться при планировании адьювантной схемы лечения этого вида рака.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. — 275 с., илл.
2. Пономарев, В. Е., Поликарпова, С. Б., Мехтиева, Н. И. [и др.] Первично-операбельный рак молочной железы: молекулярно-биологические подтипы и морфологические факторы прогноза // Сеченовский вестник. — 2019. — № 10 (2). — С. 5–13. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.5–13
3. Leong Stanley, P. L., Tseng, William W. Micrometastatic Cancer Cells in Lymph Nodes, Bone Marrow, and Blood Clinical Significance and Biologic Implications CA. Cancer J Clin 2014; 64: 195–206. DOI: 10.3322/caac.21217
4. Пономарева, О. В. Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ASCO 2011) // Онкология. — 2011. — № 13 (3). — С. 214–23.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C., Godwin J., Gray R. «Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials». «The Lancet», 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
6. Bardou, V. J., Arpino, G., Elledge, R. M., et al. «Progesterone receptor status modifies the association between body mass index and prognosis in women with operable breast cancer.» *British Journal of Cancer*. 2003.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer. Version 5.2025
8. Тюляндин, С. А., Артамонова, Е. В., Жигулев, А. Н. [и др.] Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1 // Злокачественные опухоли. — 2023. — Т. 13, #3s2. — С. 157–200.
9. Зайдиева, Я. З. Гормональный профиль у женщин в постменопаузе: нужна ли терапия андрогенами? // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 1. №1 (376). — С. 32–40.
10. Ravaioli, S., Maltoni, R., Pasculli, B., et al. Androgen receptor in breast cancer: The «5W» questions. *Front Endo.*: 0;13:977331. doi: 10.3389/fendo.2022.977331. PMID: 3611
11. Уолден, Б., Сторхофф, Дж., Нильсен, Т., [и др.]. Разработка и проверка анализа сигнатуры генов рака молочной железы на основе PAM50. *BMC Med Genomics* (2015) 8:54. doi: 10.1186/s12920-015-0129-6
12. Макган, Л. Дж., Маккалоу, А. Э., Протероу, К. А., [и др.]. Андроген-рецептор-положительный трижды негативный рак молочной железы: уникальный подтип рака молочной железы. *Ann Surg Oncol* (2014) 21:361–7. doi: 10.1245/s10434-013-3260-7
13. Вера-Бадильо, Ф. Э., Темплтон, А. Дж., де Гувейя, П. [и др.] Экспрессия андрогенных рецепторов и результаты лечения на ранних стадиях рака молочной железы: систематический обзор и метаанализ. *J Natl Cancer Inst* (2014) 106:djt319. doi: 10.1093/jnci/djt319
14. 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 Dec;124(3):607-17. doi: 10.1007/s10549-010-0761-y. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20127405.
15. Кенслер, К. Х., Пул, Э. М., Хенг, Ю. Дж., [и др.] Экспрессия андрогенных рецепторов и выживаемость при раке молочной железы: результаты исследований здоровья медсестер. *J Natl Cancer Inst*. (2018) 111:700–8. doi: 10.1093/jnci/djy173
16. Bozovic-Spasojevic, D., Zardavas, S., Brohee, L., Ameye, D. Fumagalli. Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23(11):2702-2712. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0979. Epub 2016.
17. Окано, М., Оши, М., Буташи, А. Л., [и др.]. Рак молочной железы с положительным рецептором эстрогена и высокой экспрессией рецептора андрогена обладает меньшей цитотоксической активностью и хуже реагирует на неоадьювантную химиотерапию, но имеет более высокую выживаемость. *Int J Mol Sci*. (2019) 20:2655. doi: 10.3390/ijms20112655
18. Kensler, K. H., Regan, M. M., Heng, Y. J., et al. Прогностическая и предиктивная ценность экспрессии андрогенных рецепторов у женщин в постменопаузе с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы: результаты исследования 1–98 Международной группы по изучению рака молочной железы. *Breast Cancer Res*. (2019) 21:30. doi: 10.1186/s13058-019-1118-z
19. 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). — С. 40–45. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45

20. Ogawa, Y., Hai, E., Matsumoto, K., et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol.* 2008 Oct; 13(5): 431–5. doi: 10.1007/s10147-008-0770-6.
21. Крылов, А. Ю., Крылов, Ю. В., Янченко В. В. Экспрессия рецепторов андрогенов и С-Kit (CD117) в тройном негативном раке молочной железы // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. — 2016. — № 3. — С. 85. doi: 10.14427/jirai.2016.3.85.
22. Goldenberg, I. Testosterone Propionate Therapy in Breast Cancer, *T. 188, JAMA, 1964, pp. 1069–1072*
23. Chiodo, C., Morelli, C., Cavaliere, F., Lanzino, D. S. M. The Other Side of the Coin: May «Androgens Have a Role in Breast Cancer Risk? Breast cancer: From pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches», 2021.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Радуль Кристина Владимировна*, ординатор второго года обучения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 МРНЦ имени А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, email: kristinawonderful@inbox.ru

*Radul Kristina V.*, second-year resident in oncogynecology and breast tumors at the A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov Street. Obninsk, Kaluga Region 249031 Russian Federation, email: kristinawonderful@inbox.ru

*Киселева Марина Викторовна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПК ФМБА Минздрава РФ, врач-акушер-гинеколог, онколог, радиолог, радиотерапевт, заведующая отделением онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 МРНЦ имени А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, email: kismarvic@mail.ru

*Kiseleva Marina V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the IPK FMBA of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Radiologist, Radiotherapist, Head of the Department of Oncogynecology and Breast Tumors No. 2 at the A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov Street. Obninsk, Kaluga Region 249031 Russian Federation, email: kismarvic@mail.ru

*Жарикова Ирина Анатольевна*, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы № 2 МРНЦ имени А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10, e-mail: zharia70@mail.ru

*Zharikova Irina A.*, Candidate of Medical Sciences (PhD in Medicine), Oncologist at the Department of Oncogynecology and Breast Tumors No. 2 at the A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov Street. Obninsk, Kaluga Region 249031 Russian Federation, e-mail: zharia70@mail.ru