

УДК 616-006.66

Тройной негативный рак молочной железы. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Шагина Н.Ю.¹, Воротников И.К.², Мехтиева Н.И.², Поликарпова С.Б.¹, Пономарев В.Е.¹, Селиванова В.В.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, рецепторы андрогена, прогноз

В статье рассматриваются основные клинические и биологические особенности тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), влияние таких факторов, как возраст, молекулярно-генетические особенности, уровень экспрессии рецепторов андрогенов на клиническое течение и прогноз заболевания. Показаны современные способы лечения ТНРМЖ.

Клинические и биологические особенности ТНРМЖ

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой опухоль с тройным негативным фенотипом, в которой не экспрессируются молекулярные мишени — рецепторы стероидных половых гормонов (эстрогена и прогестерона) и отсутствует гиперэкспрессия гена HER-2 (ER-негативный/PR-негативный/HER2-негативный) [1–3]. Это крайне агрессивная форма рака с высоким уровнем метастазирования и низкой выживаемостью в сравнении с другими подтипами РМЖ [4, 5]. Кроме того, указанный подтип РМЖ характеризуется частым возникновением рецидивов заболевания, имеющих более агрессивное течение с еще более плохим прогнозом и низкими показателями общей выживаемости пациенток, что подтверждается рядом проведенных исследований [6, 7].

Особенностью ТНРМЖ является его выраженная связь с наличием мутации генов BRCA, отвечающих за репарацию двухцепочечных разрывов ДНК. В большинстве случаев эти мутации являются наследуемыми, но встречаются также соматические мутации BRCA в опухолевой ткани [2, 8, 9]. Кроме того, для ТНРМЖ описаны варианты, при

которых отсутствует выявляемая мутация генов BRCA, но опухоли имеют фенотип, характерный для BRCA-ассоциированного рака и обусловленной BRCA мутацией генетической нестабильности [9, 10].

Кроме того, по данным некоторых исследований, при ТНРМЖ отмечается высокая частота мутаций p53, определяющих в том числе и геномную нестабильность опухоли [5, 11]. Авторами было установлено, что от экспрессии базальных маркеров напрямую зависит частота проявления местных рецидивов, а также выживаемость больных ТН РМЖ. Поэтому можно сказать, что наличие иммуногистохимических признаков истинного базально-подобного генетического подтипа РМЖ свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе [12, 13].

Особенности эпидемиологии и факторов риска ТНРМЖ также свидетельствуют об особой биологии этого подтипа РМЖ. По данным различных исследований, ТНРМЖ составляет от 10–14 [4, 14] до 22–24% [15, 16] всех гистологических вариантов РМЖ. При этом необходимо уточнить, что указанная частота ТН РМЖ во многом зависит от того, каких пороговых значений экспрессии рецепторов эстрогенов придерживаются авторы исследований.

В отличие от других подтипов РМЖ этот подтип чаще встречается у молодых женщин и женщин пременопаузального периода (до 50 лет) [17, 18]. Преобладание ТНРМЖ в возрастной группе до 50 лет, возможно, является одним из объяснений худших

Адрес для корреспонденции

Шагина Наталья Юрьевна
E-mail: Gonch-ponch@mail.ru

результатов лечения молодых пациенток с РМЖ, наблюдаемых в настоящее время. Вероятность развития указанного подтипа опухолей молочной железы выше у женщин с ранним началом менархе, первой беременностью в более молодом возрасте, а также коротким периодом грудного вскармливания. Кроме того, некоторые исследования показали, что на развитие ТНРМЖ влияют беременности [15].

Клиническое и прогностическое значение экспрессии рецепторов андрогена при ТНРМЖ

Помимо функционирования репродуктивной системы стероидные гормоны влияют на деятельность мозга, гомеостаз костной ткани, свертывание крови и т. д. К андрогенам, продуцируемым в организме женщины, относятся следующие гормоны: ДГАС, ДГА, АСл, тестостерон, ДГТ. В организме женщины андрогены синтезируются в основном в яичниках, надпочечниках и периферических тканях (жировой, молочной железе и т. п.) [19, 20].

Исследования содержания андрогенов в молочной железе показали наличие тестостерона и ДГТ в нормальной ткани и опухоли, а также то, что их концентрация не зависит от уровня андрогенов в периферической крови [21, 22].

Как отмечают ряд авторов, AR-регулирующие гены широко варьируют в различных клеточных линиях особенно при патологии. Агонисты андрогена, такие как тестостерон и ДГТ, функционируют через закрепление с внутриклеточным AR. AR-экспрессия, как указывает Д. Тан, выражена в нормальной ткани молочной железы и в клетках большинства биологических подтипов РМЖ [24]. Иммуногистохимически AR локализуются совместно с рецепторами эстрогена и прогестерона в эпителиальных клетках, но отсутствуют в миоэпителии и строме [23, 24]. Ряд авторов указывают, что длительное лечение эстрогеном увеличивает риск развития РМЖ как у мужчин, так и у женщин через эстрогенную стимуляцию пролиферации эпителия молочной железы. Некоторые авторы полагают, что существует дополнительный канцерогенный эффект метаболитами эстрогена [25–27].

Имеются публикации об уровнях андрогенных гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях при РМЖ. В первом проспективном исследовании в этой области были найдены очень низкие уровни метаболитов андрогена в моче у женщин, в менопаузе у которых впоследствии развился РМЖ [28, 29]. В связи с этим авторы предложили защитную роль андрогенов в возникновении РМЖ. Напротив, в недавнем проспективном исследовании женщин с предклимактерическим периодом между плазменным уровнем андрогена и риском РМЖ различий обнаружено не было [30]. Кроме того, среди менопаузальных женщин высокие уровни тестостерона и андрогена ассоциировались

с увеличением риска развития инвазивной ER+ PR+ опухоли, хотя различия статистически были недостоверны [31].

В исследовании Moinfar и соавт. уровни тестостерона и DHEA-S в слюне были статистически значимо ниже у пациенток с РМЖ по сравнению с группой контроля, и эти различия были более выраженными у женщин после менопаузы. Пациентки с РМЖ по сравнению с контролем характеризовались низким уровнем андрогена и относительным дисбалансом половых гормонов за счет уровня эстрогенов [32].

Анализ эпидемиологических проспективных исследований о роли уровня андрогенных гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях (плазма, моча, слюна) показывает, что результаты этих исследований можно разделить на 3 группы:

- 1) повышенный уровень андрогенов связан с увеличением риска развития РМЖ [33, 34];
- 2) высокие уровни андрогенов обладают протекторным действием для возникновения РМЖ [27, 35];
- 3) связь между сывороточной концентрацией андрогенов и риском РМЖ отсутствует [36].

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения о роли уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Вместе с тем в ряде публикаций о сложностях определения андрогенов и их метаболитов в биологических жидкостях указывается на необходимость исследования наличия AR в клетках РМЖ с помощью молекулярно-биологических, в том числе и иммуногистохимических методов [24, 37].

Андрогенный рецептор (AR) тесно связан с возникновением и прогрессированием рака молочной железы; Однако клиническое значение этого в тройном негативном раке молочной железы (TNBC) было спорным.

По данным литературы, AR экспрессируются в 10–90% всех случаев РМЖ и относятся к наиболее часто экспрессируемым ядерным рецепторам [33, 38]. В проведенных ретроспективных исследованиях показано, что в ER+ и PR+ опухолях экспрессия AR широко варьирует и составляет, по данным разных авторов, от 9 [27, 39] до 50% [30, 37]. Чаще экспрессия хорошо выражена в ER+-опухолях с апокриновой дифференцировкой [38].

В исследовании Mrklic и соавт. представлен обзор AR при РМЖ, а также анализируется экспрессия AR среди достаточно большой выборки пациенток с РМЖ [40]. Авторами было проведено сопоставление значительного числа основных клинико-морфологических характеристик РМЖ с его биологическими подтипами. Экспрессия AR была обнаружена в основном в ER+ опухолях и ассоциировалась с экспрессией прогестерона и вовлечением в процесс лимфатических узлов [40].

Представляется интересным, что ассоциация AR с этими факторами различалась в ER+ и ER–

опухолях, что предполагает различную роль AR в патогенезе. Экспрессия AR в ТНРМЖ, по данным отдельных авторов, встречается приблизительно в 2% случаев [30, 36]. По данным других авторов, AR экспрессируется в 10–43% ТНРМЖ, но прогностическая ценность AR-экспрессии в этом подтипе РМЖ пока недостаточно ясна, хотя в некоторых исследованиях указывается на уменьшение смертности, а некоторые исследователи не находят влияние AR-экспрессии [27] или отмечают лучший прогноз [29, 36, 38].

Например, Schippinger и соавт., анализируя AR-экспрессию в 211 случае ТНРМЖ, отметили в 83% увеличение общей смертности в AR-негативной группе [30]. Более того, McGhan и соавт. обнаружили, что AR-экспрессии соответствуют более высокая клиническая стадия и увеличение частоты наличия метастазов в подмышечных лимфоузлах [41]. Напротив, в некоторых исследованиях AR-позитивные ТНРМЖ характеризуются уменьшением частоты наличия метастазов в лимфоузлах [33, 38], меньшими размерами опухолями, более высокой дифференцировкой [23]. Возможно, эти различия связаны с разными подходами к оценке позитивности AR экспрессии (>0 или $\geq 10\%$) [23, 36].

Цитотоксическая и таргетная терапия ТНРМЖ

Достижения молекулярной биологии принципиально изменили подходы к системному лечению РМЖ. Клинические решения по выбору оптимальных схем лечения принимаются в настоящее время на основе иммуногистохимической и молекулярно-генетических классификаций. Это привело к переходу от эмпирического к персонифицированному и индивидуализированному лечению. Основой для таких подходов являются знания об особенностях молекулярной эпидемиологии, гетерогенности, экспрессионных молекулярных подтипах, прогностических и предиктивных биомаркерах РМЖ [42, 43].

Помимо наличия отрицательного тройного рецепторного статуса ТНРМЖ при выборе терапии принимается во внимание совокупность клинических, морфологических и молекулярно-генетических параметров опухоли этого подтипа. В связи с высокой пролиферационной активностью ТНРМЖ для него характерна высокая чувствительность к химиотерапии, которая является в настоящее время единственным видом системной терапии этого подтипа РМЖ, что связано с неэффективностью гормоно- и анти-HER2-терапии при данном подтипе РМЖ. При этом наиболее эффективными препаратами являются антрациклины, таксаны и их комбинации [44, 45].

Каких-либо специальных режимов терапии при ТНРМЖ не разработано, и данных, которые бы свидетельствовали о преимуществах какого-либо химиотерапевтического режима, на сегодняшний день нет. Большинство проведенных исследований, на

которых базируется представление о чувствительности ТНРМЖ к химиотерапии, являются ретроспективными, не обладают достаточной статистической мощностью, не имеют групп контроля и зачастую представляют противоречивые результаты [18].

В исследованиях, проведенных с участием больных ТНРМЖ, при назначении четырех курсов предоперационной химиотерапии с применением эпирубина, цисплатина и 5% фторурацила с последующим назначением трех курсов лечения паклитаксолом частота общих ответов составила около 86%, а полных морфологических регрессий – примерно 40% [46, 47].

При дефектах репарации ДНК, характерных для BRCA1-ассоциированного РМЖ, более эффективными препаратами являются цитостатики, направленные на поломки пути BRCA1 и нарушающие тем самым синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, в том числе и производные платины, эффективность которых показана в клинических исследованиях, проведенных М.Б. Стениной и М.А. Фроловой при терапии пациенток с BRCA1-ассоциированным РМЖ. Так, предоперационная терапия цисплатином в монорежиме позволила авторам достичь полных морфологических регрессий у 21% больных с ТНРМЖ [18, 48].

В.В. Семиглазов и соавт. считают, что высокий пролиферативный потенциал ТНРМЖ определяет целесообразность применения интенсифицированных режимов химиотерапии с «уплотнением доз» цитотоксических препаратов с сокращением интервалов между курсами. При этом авторы также отмечают перспективность использования в химиотерапии ТНРМЖ производных платины, позволяющих увеличить частоту пПР до 62% [49, 50].

Необходимо отметить, что исследования последних лет не позволяют сделать однозначный вывод о высокой эффективности препаратов платины у больных ТНРМЖ, так как частота пПР при проведении неoadъювантной химиотерапии с применением цисплатина колеблется, по данным различных авторов, от 22 [51, 52] до 85% [53, 54]. В связи с этим дальнейшим направлением исследований в области платиносодержащей химиотерапии при ТНРМЖ является выделение подгруппы пациенток, чувствительных к цисплатину. В частности, в качестве дополнительных маркеров оценки ответа на подобную химиотерапию указывается возможность использования белков p63 и p73 [55, 56].

Проведенное Е.А. Рассказовой и соавт. исследование, целью которого являлось улучшение результатов лечения ТНРМЖ в процессе оценки эффективности различных режимов НАПХТ, в том числе в зависимости от наличия мутаций в генах BRCA 1, 2 и CHEK2, показало высокую эффективность режимов НАПХТ у больных ТНРМЖ различных стадий, частота достижения объективного

ответа, по данным авторов, составила $90 \pm 4,7\%$, а лечебного патоморфоза IV степени — $50 \pm 7,9\%$ [46].

Кроме того, по данным А.М. Гагарина, в отличие от других подтипов ТНРМЖ на ранних стадиях может оказаться истинно излечимым заболеванием, при котором адъювантная терапия не просто отдалает рецидив, а действительно полностью уничтожает микрометастазы [57]. При раннем ТНРМЖ в первые 3–5 лет после завершения лечения, как отмечает автор, риск прогрессирования заболевания несопоставимо выше, чем в других подгруппах. Но в последующем (спустя 5–7 лет после завершения терапии) риск возврата болезни при ТНРМЖ резко снижается, а после 7–8 лет рецидивы болезни больше не наблюдаются, что еще раз подтверждает необходимость дифференцированного подхода к анализу результатов лечения ранних стадий РМЖ в зависимости от подтипа опухоли [57, 58].

В последние годы появились публикации, в которых описаны попытки таргетной терапии РМЖ при наличии АР. Антиандрогены и ранее использовались при ряде состояний с гиперандрогемией. Например, при аменорее, андрогенной алопеции и гирсутизме, при некоторых опухолях яичника [26, 59].

Ряд авторов указывают на тот факт, что в 5–6% случаев развития ТНРМЖ обнаруживают присутствие АР [33, 34, 37].

Результаты проведенного Ю.С. Шатовой и соавт. исследования, целью которого являлось изучение локального гормонального фона опухоли, перифокальной зоны, а также гормонального рецепторного статуса у больных различными биологическими подтипами РМЖ и репродуктивным статусом, показали несомненные фундаментальные предпосылки для рассмотрения уровня экспрессии АР в качестве потенциальной «мишени» для таргетной терапии РМЖ [25].

В первую очередь целесообразным является рассмотрение возможности ее применения у больных ТНРМЖ с наличием экспрессии АР, поскольку при этом подтипе даже у больных в постменопаузе отмечена в ткани опухоли относительная гиперандрогения, что кардинально отличает этих пациенток от других, находящихся в постменопаузе. Несомненно, что рассмотрение такого показателя, как уровень экспрессии АР, необходимо осуществлять, по мнению авторов, в сочетании с другими биологическими характеристиками опухоли, в частности учитывать особенности локального гормонального фона у больных с различным репродуктивным статусом. Также авторы отмечают: нельзя исключать тот факт, что непосредственная клиническая эффективность антиандрогенных препаратов, вероятнее всего, будет зависеть от уровня экспрессии половых гормонов, а также от локального содержания половых гормонов в опухоли и в ее перифокальной зоне [25].

В исследовании Gucalp и соавт. было проведено изучение эффективности антиандрогенной терапии у пациенток с наличием метастатического РМЖ с наличием АР [60].

Результаты исследования показали, что у 19% пациенток отмечено шестимесячное клиническое улучшение состояния [35].

В исследовании Robinson и соавт. сообщается о положительном эффекте при ТНРМЖ с АР путем изучения его клеток *in vivo* [21].

Таким образом, последние публикации о РА посвящены их иммуногистохимическому выявлению в РМЖ, прогностической роли в его развитии и прогнозе. Гипотеза, что андрогены непосредственно вовлечены в канцерогенез РМЖ, основана на наличии АР в большинстве карцином молочной железы.

Иммуногистохимические данные исследований, проведенных многими авторами, указывают, что значительное количество низкодифференцированных РМЖ являются эстроген- и прогестерон-негативными, но при этом позитивными на наличие АР. Данные исследования о прогностической значимости иммуногистохимического исследования АР положительной экспрессии весьма противоречивы, но преобладает мнение, что пациентки с опухолями, позитивными к АР, характеризуются лучшим практически безрецидивным выживанием [23, 38].

Заключение

Антиандрогенная терапия на сегодняшний день представляется наиболее перспективной там, где отсутствуют другие терапевтические мишени, например, при развитии резистентности к антиэстрогенной терапии или в лечении ТНРМЖ. В настоящее время активно изучается возможность применения андрогенных антагонистов у пациенток с тройным негативным фенотипом опухоли и наличием экспрессии рецепторов андрогенов [25]. Кроме этого, определение экспрессии АР может служить дополнительным прогностическим фактором.

Выраженная экспрессия АР сопряжена с низким риском рецидива при всех подтипах РМЖ, а в сочетании с экспрессией рецепторов эстрогенов является предиктором лучшей общей выживаемости пациентов [25].

Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения АР и антиандрогенной терапии в различных биологических подтипах РМЖ. В клиническом плане наибольший интерес представляют разработки АР-таргетной терапии при ТНРМЖ.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Берштейн ЛМ. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука. 2000:199.
- Карселадзе ДА. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности). Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2010:25.
- Tahany ShM et al. Overexpression of c-KIT (CD-117) in triple-negative breast cancer. *Egyptian Journal of Pathology*. 2011;31(2):113-117.
- Аксель ЕМ. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. *Маммология*. 2006;(1):9-13.
- Carey L. et al. Triple negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(12):683-692.
- Высоцкая ИВ и соавт. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей. М.: СИМК. 2014:126.
- Жукова ЛГ. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности. *Вопросы онкологии*. 2015;61(2):189-194.
- Рак молочной железы: пер. с англ. Под ред. У.И. Чен, Э. Уордли. М.: Рид Элсивер. 2009:205.
- Tun NM et al. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet*. 2014;85(1):43-48.
- Семиглазов ВВ, Топузов ЭЭ. Рак молочной железы. Под ред. Семиглазова В.Ф. М.: Медпресс-информ. 2009:172.
- Jönsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringner M, Holm K, Hegardt C et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Res*. 2010;12:42.
- Поддубная ИВ, Карселадзе АИ, Кулевич ЕЕ. Морфология тройного негативного рака молочной железы. *Архив патологии*. 2010;72(2): 8-12.
- Lips EH, Mulder L, Oonk A, van der Kolk LE, Hogervorst FB, Imholz AL, Wesseling J, Rodenhuis S, Nederlof PM. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer*. 2013;108(10):2172-2177.
- Карселадзе ДА, Поддубная ИВ, Карселадзе АИ. Морфология тройного негативного рака молочной железы. *Арх патол*. 2010;72(2):8-12.
- Кит ОИ и соавт. Частота встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы в зависимости от репродуктивного статуса. *Российский онкологический журнал*. 2014;№5(19):24-27.
- Пак ДД, Рассказова ЕА, Данилова ТВ. Подтипы рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012;(4):13-18.
- Петкау ВВ и соавт. Возрастные особенности рака молочной железы. *Уральский медицинский журнал*. 2012;(4):24-26.
- Тюляндин СА, Стенина МБ, Фролова МА. Тройной негативный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(4):247-252.
- Крылов АЮ, Крылов ЮВ. Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы). *Вестник ВГМУ*. 2015;14(5):5-15.
- Крылов А.Ю. и соавт. Определение андрогеновых рецепторов в клетках тройного негативного рака молочной железы. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;(1):32-36.
- Robinson JL et al. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1. *EMBO J*. 2011;30(15):3019-3027.
- Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med Sci Monit*. 2000;6(2):433-438.
- Tang D et al. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Medical Oncol*. 2012;29(2):526-533.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329-2334.
- Шатова ЮС и соавт. Антиандрогенная терапия: новое направление таргетной терапии рака молочной железы? *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(3):18-22.
- McGhan LJ et al. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):361-367.
- Gao W. Androgen receptor as a therapeutic target. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(13):1277-1284.
- Tsang JY et al. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2218-2228.
- Page JH et al. Plasma adrenal androgens and risk of breast cancer in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(6):1032-1036.
- Schippinger W et al. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer. *Virchows Archiv*. 2006;449(1):24-30.
- He J et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol*. 2012;29(2):406-410.
- Biswas DK, Cruz AP, Gansberger E, Pardee AB. Epidermal growth factor-induced nuclear factor kappa B activation: A major pathway of cell-cycle progression in estrogen-receptor negative breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:8542-8547.
- Hu R et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res*. 2011;17(7):1867-1874.
- Park S et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(3):488-492.
- Moinfar F et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98(4):703-711.
- Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;80(2):175-189.
- Barton VN et al. Multiple Molecular Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer Critically Rely on Androgen Receptor and Respond to Enzalutamide *in vivo*. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2015:769-778.
- Shah PD, Gucalp A, Traina TA. The role of the androgen receptor in triplenegative breast cancer. *Women's Health*. 2013;9(4):351-360.
- Niemeier LA et al. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod. Pathol*. 2010;23(2):205-212.
- Mrklic' I et al. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochemica*. 2013;114(4): 344-348.
- Cure H, Wang-Lopez Q, Mouret-Reynier M et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) in hormone receptor-positive (HR+) or triplenegative (TN) operable breast cancer (BC): A randomized study comparing standard to response-adapted sequence. *ASCO Annual Meet*, June 3-7, Chicago, IL. 2011:1133.
- Красильников МА, Щербаков АМ. Сигнальные пути, регулируемые эстрогенами, и их роль в опухолевой прогрессии: новые факты и направления поиска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1(1):18-26.

43. Поддубная ИВ, Карселадзе ДА. Тройной негативный рак молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009;20(3):12-20.
44. Семиглазов ВФ и соавт. Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы. Врач. 2012;(11):2-4.
45. Семиглазов ВФ. Новые подходы к лечению рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2013;59(3):288-291.
46. Рассказова ЕА и соавт. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы. Тезисы II Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». М., 11–13 мая 2017. — С. 78.
47. Семиглазов ВФ, Семиглазов ВВ, Манихас АГ. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: «Медпресс-информ», 2012:360.
48. Стенина МБ и соавт. Базальноподобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы. Врач. 2010;(3):24-28.
49. Семиглазов ВВ, Топузов ЭЭ. Рак молочной железы. Под ред. Семиглазова В.Ф. М.: Медпресс-информ. 2009:172.
50. Семиглазов ВФ. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2012;58(2):148-152.
51. Пономарева ОВ. Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы. Онкология. 2011;13(3):214-223.
52. Семиглазов ВФ, Семиглазов ВВ. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. М.: СИМК. 2014:352.
53. Лисаева АА и соавт. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011;(4):19-23.
54. Переводчикова НИ. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина. 2011:512.
55. Ашрафян ЛА и соавт. Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015;(3):22-29.
56. Копп МВ, Королева ИА. Индивидуальная терапия рака молочной железы. РМЖ. 2014;1(121):34-37.
57. Гарин АМ, Барин ИС. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М.: Макс-Пресс. 2010:380.
58. Андреева ЮЮ и соавт. Методологические аспекты морфологической диагностики и оценки лечебного патоморфоза тройного негативного рака молочной железы. Фарматека. 2014;8(281):13-18.
59. Gonzalez-Angulo AM et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. Clin Cancer Res. 2009;15(7):2472-2478.
60. Семиглазов ВФ и соавт. Лечение трижды негативного рака молочной железы. Фарматека. 2009;(18):14-17.

Статья поступила 11.09.2018 г. Принята к печати 18.09.2018 г.
Рекомендована к печати Л.Г. Жуковой

Информационная страница

Шагина Наталья Юрьевна, аспирант кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Воротников Игорь Константинович, доктор медицинских наук, зав. отделением хирургии молочных желез № 5 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Поликарпова Светлана Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Пономарев Валерий Евгеньевич, аспирант кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Мехтиева Нигяр Исмаиловна, кандидат медицинских наук, докторант отделения реконструктивной сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Селиванова Вероника Владимировна, аспирант кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. MODERN UNDERSTANDING OF CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF THE DISEASE

Shagina N.¹, Vorotnikov I.², Mekhtieva N.², Polikarpova S.¹, Ponomarev V.¹, Selivanova V.¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Health Ministry of the Russian Federation (Sechenov University); Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya st., 8 s. 2

² FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Health Ministry of Russia; 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 24

Key words: triple negative breast cancer, androgen receptors, prognosis

The article describes the main clinical and biological features of TNBC, the influence of such factors as age, molecular and genetic features, androgen receptor expression level on the clinical course and disease prognosis. It describes the modern methods of treatment of TNBC.