

## Уровень экспрессии рецепторов андрогенов в опухолевой ткани и его прогностическое значение при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе

Олег Иванович Кит, Юлиана Сергеевна Шатова,  
Василий Васильевич Токмаков\*, Инна Арнольдовна Новикова,  
Елена Петровна Ульянова, Елена Юрьевна Златник

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,  
г. Ростов-на-Дону, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценить уровень экспрессии андрогенов и его прогностическое значение при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе.

**Методы.** В работе проанализированы результаты лечения в 60 случаях первично-операбельного (T1–2N0M0) люминального рака молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе. Срок наблюдения составил 5 лет. Все пациентки были распределены иммуногистохимическим методом на люминальный подтип А (20 женщин) и люминальный подтип В (40 человек) рака молочной железы. Помимо стандартной панели иммуногистохимических маркёров, у всех пациенток в опухолевой ткани определяли уровень экспрессии ядерных рецепторов андрогенов. В зависимости от экспрессии пациентки с люминальным А и люминальным В подтипами были разделены на три группы: (1) с высоким уровнем экспрессии, (2) умеренным уровнем и (3) низким или отрицательным уровнем экспрессии.

**Результаты.** Среднее значение экспрессии рецепторов андрогенов в ядрах опухолевых клеток пациенток группы люминального подтипа А ( $57,3 \pm 5,9\%$ ) было выше по сравнению с экспрессией данного маркёра в группе люминального подтипа В ( $21,4 \pm 4,04\%$ ) на 62,7% ( $p=0,0026$ , критерий Манна–Уитни). Максимальное накопление рецепторов андрогенов в ядрах опухолевых клеток у пациенток группы люминального подтипа А было выше в 2,7 раза ( $p=0,0023$ ) по сравнению с пациентками группы люминального подтипа В. При этом во всех диагностированных случаях прогрессирования заболевания зафиксирован низкий или отрицательный уровень экспрессии ядерных рецепторов андрогенов.

**Вывод.** Отрицательный и низкий уровень экспрессии рецепторов андрогенов в опухолевой ткани с люминальным первично-операбельным раком молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu может быть фактором неблагоприятного прогноза у пациенток в постменопаузе.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецепторы андрогенов, люминальные подтипы, прогностические факторы.

**Для цитирования:** Кит О.И., Шатова Ю.С., Токмаков В.В. и др. Уровень экспрессии рецепторов андрогенов в опухолевой ткани и его прогностическое значение при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (1): 112–116. DOI: 10.17816/KMJ2019-112.

### Expression level of androgen receptors in tumor tissue and its prognostic significance in primary operable luminal breast cancer without overexpression of Her2/neu in postmenopausal women

O.I. Kit, Yu.S. Shatova, V.V. Tokmakov, I.A. Novikova, E.P. Ul'yanova, E.Yu. Zlatnik  
Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

**Abstract**

**Aim.** To evaluate the expression level and prognostic significance of androgen in primary operable luminal breast cancer without overexpression of Her2/neu in postmenopausal women.

**Methods.** We analyzed treatment outcomes of 60 cases of primary operable (T1–2N0M0) luminal breast cancer without overexpression of Her2/neu in postmenopausal women. The follow-up period was 5 years. All cases were divided by immunohistochemical method into luminal A (20 females) and luminal B (40 patients) subtypes. Along with the standard panel of immunohistochemical markers, expression of nuclear androgen receptors was measured in tumor tissues of all patients. Depending on the expression levels, patients with luminal A and B subtypes were divided into three groups: (1) with high, (2) moderate and (3) low or negative expression.

**Results.** Mean levels of androgen receptor expression in the nuclei of tumor cells in patients with luminal A subtype ( $57.3 \pm 5.9\%$ ) were higher than those of luminal B subtype ( $21.4 \pm 4.04\%$ ) by 62.7% (Mann–Whitney test,  $p=0.0026$ ). In patients with luminal A subtype, the maximal accumulation of androgen receptors in the nuclei of tumor cells was 2.7 times higher ( $p=0.0023$ ) than in patients with luminal B subtype. All cases diagnosed with the disease progression were characterized by low or negative level of nuclear androgen receptor expression.

**Conclusion.** Negative and low levels of androgen receptor expression in tumor tissues of postmenopausal patients with luminal primary operable breast cancer without overexpression of Her2/neu might be an independent factor associated with poor prognosis.

**Keywords:** breast cancer, androgen receptors, luminal subtypes, prognostic factors.

**For citation:** Kit O.I., Shatova Yu.S., Tokmakov V.V. et al. Expression level of androgen receptors in tumor tissue and its prognostic significance in primary operable luminal breast cancer without overexpression of Her2/neu in postmenopausal women. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (1): 112–116. DOI: 10.17816/KMJ2019-112.

Люминальные подтипы без гиперэкспрессии рецепторов Her2/neu составляют около 70% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) [1]. Тем не менее, для этих молекулярно-биологических подтипов характерны значительная гетерогенность фенотипов, разнообразное течение, различный риск развития рецидива и, как следствие, неодинаковые ответы на эндокринное лечение и химиотерапию [2].

Корректное разделение пациенток с эстроген-позитивным Her2/neu-негативным РМЖ на подтипы А и В исключительно важно для выделения группы высокого риска и выбора оптимальной тактики лечения. Однако оценка традиционных иммуногистохимических (ИГХ) параметров опухоли не всегда позволяет сделать это точно [3]. Применение различных генных сигнатур (Oncotype DX и т.п.) может быть методом выбора в таких случаях, особенно при ранних стадиях болезни [4].

Один из важных лимитирующих факторов широкого внедрения мультигенных оценочных систем — их высокая стоимость по сравнению со стандартным ИГХ-исследованием, от 1800 до 3700 евро за тест в различных странах Европы [5]. С учётом невозможности повсеместного использования генных сигнатур на XIII Международной конференции по адъювантной терапии РМЖ в Санкт-Галлене экспертами было принято консенсусное решение о допустимости использования ИГХ-метода («суррогатная модель») для определения молекулярного подтипа РМЖ.

Одним из наиболее значимых биомаркёров, позволяющих разделить люминальные подтипы на А и В, длительное время служил Ki-67 [6]. Однако пороговое значение индекса периодически пересматривается и изменяется. Кроме этого, необходим обязательный учёт местных лабораторных значений показателя Ki-67. В тех случаях, когда значение Ki-67 составляет от 10 до 30%, этот показатель не может быть определяющим при выборе оптимальной тактики адъювантного системного лечения раннего люминального Her2/neu-неэкспрессирующего РМЖ [7].

С 2013 г. в качестве дополнительного прогностического биомаркёра используют показатель уровня экспрессии рецепторов прогестерона [8]. Экспрессия рецепторов ниже 20% признана самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором и позволяет отнести пациенток с такими значениями к люминальному подтипу В РМЖ [9].

Впрочем, результаты определения классических биомаркёров стандартной ИГХ-панели зачастую бывают неоднозначными, что и обуславливает непрекращающийся поиск дополнительных прогностических маркёров, которые могли бы быть использованы в рутинной клинической практике. Так, например, Р.М. Палтуев и соавт. предлагают применять автоматизированный анализ клеточной плотности при РМЖ как важный дополнительный прогностический фактор [10].

В последнее десятилетие активно изучают роль уровня экспрессии ядерных рецепторов

андрогенов (AR) в опухоли как одного из потенциальных биомаркёров [11]. Оценка выраженности экспрессии AR может иметь самостоятельное прогностическое и предиктивное значение при РМЖ, в том числе и для люминальных подтипов [12].

Цель данного исследования — оценить уровень экспрессии AR и его прогностическое значение при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе.

Мы проанализировали результаты лечения в 60 случаях первично-операбельного (T1–2N0M0) люминального РМЖ без гиперэкспрессии Her2/neu у женщин в постменопаузе, лечившихся и находившихся под наблюдением в клинике Ростовского научно-исследовательского онкологического института. Срок наблюдения составил 5 лет.

Все пациентки были распределены ИГХ-методом на люминальный подтип А (20 женщин) и люминальный подтип В (40 человек) РМЖ. Распределение больных по биологическим подтипам осуществлено на основании рекомендаций XIII Международной конференции по адъювантной терапии РМЖ в Санкт-Галлене (2013).

Все больные были сопоставимы по возрасту и проведённому лечению (радикальное оперативное лечение и адъювантная гормонотерапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы; табл. 1).

Средний возраст пациенток с люминальным подтипом А составил  $76,16 \pm 3,14$  года, с люминальным подтипом В —  $68,76 \pm 2,69$  года ( $p=0,237$ ). Морфологический тип опухоли у всех больных был представлен инвазивным протоковым раком.

Помимо стандартной панели ИГХ-маркёров, у всех пациенток в опухолевой ткани определяли уровень экспрессии AR. Для ИГХ-окрашивания были использованы поликлональные антитела Androgen Receptor (Thermoscientific) в разведении 1:200. Визуализация ИГХ-реакции выполнялась с использованием системы детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System с последующим докрасиванием гематоксилином Майера. Оценку результатов ИГХ-реакции проводили с использованием светового микроскопа Leica (Германия) под увеличением  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ . Для оценки экспрессии AR применяли следующую шкалу: 0–4% — отрицательная экспрессия; 5–20% — низкая; 21–50% — умеренная;  $>50\%$  — высокая.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), применяли



Рис. 1. Соотношение уровня экспрессии рецепторов андрогенов у пациенток с люминальным подтипом А рака молочной железы



Рис. 2. Соотношение уровня экспрессии рецепторов андрогенов у пациенток с люминальным подтипом В рака молочной железы

распределение по критерию  $\chi^2$  Пирсона и непараметрический критерий Манна–Уитни.

В зависимости от экспрессии уровня AR в опухолевой ткани пациентки люминального А и люминального В подтипов были разделены на три группы: (1) с высоким уровнем экспрессии, (2) умеренным уровнем и (3) низким или отрицательным уровнем экспрессии.

В результате ИГХ-исследования у больных с люминальным подтипом А были отмечены 2 (10%) случая низкой и отрицательной экспрессии, 4 (20%) случая умеренной экспрессии, 14 (70%) случаев высокой экспрессии. У больных с люминальным подтипом В: низкой и отрицательной экспрессии — 28 (70%) случаев (из них 8 случаев — отрицательный уровень экспрессии), умеренной экспрессии — 10 (25%) случаев, высокой экспрессии — 2 (5%) случая (рис. 1, 2).

Разброс количества окрашенных клеток у пациенток с люминальным подтипом А в основном составлял от 40 до 80%, только в 2 случаях количество было равно 10%, а у пациенток с люминальным подтипом В — от 0 до 40%. При распределении по критерию  $\chi^2$  в данных группах связь между факторным и результативным признаками была статистически значимой (табл. 2).

**Таблица 1.** Варианты проведённого оперативного лечения и гормонотерапии у пациенток исследуемых групп

Проведённое лечение	Пациентки с люминальным подтипом А РМЖ, абс. (%)	Пациентки с люминальным подтипом В РМЖ без гиперэкспрессии Her2/neu, абс. (%)
Органосохраняющие операции	8 (40)	15 (37,5)
Радикальные модифицированные мастэктомии	12 (60)	25 (62,5)
Приём тамоксифена в течение 5 лет	8 (40)	14 (35)
Приём ингибиторов ароматазы в течение 5 лет	12 (60)	26 (65)

Примечание: РМЖ — рак молочной железы.

**Таблица 2.** Распределение пациенток исследуемых групп в зависимости от уровня экспрессии рецепторов андрогенов

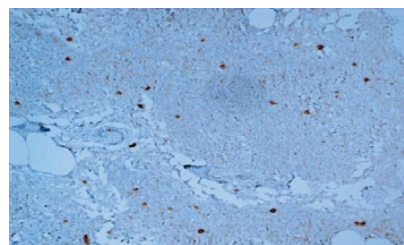
Уровень экспрессии рецепторов	Люминальный подтип А (n=20)	Люминальный подтип В (n=40)	$\chi^2$	p
Низкий и отрицательный	2	28	30,868	0,0001
Умеренный	4	10		
Высокий	14	2		

Среднее значение экспрессии AR в ядрах опухолевых клеток пациенток группы люминального подтипа А ( $57,3 \pm 5,9\%$ ) было выше по сравнению с экспрессией данного маркера в группе люминального подтипа В ( $21,4 \pm 4,04\%$ ) на 62,7% ( $p=0,0026$ ). Таким образом, максимальное накопление AR в ядрах опухолевых клеток, которое отмечено у пациенток группы люминального подтипа А, было выше в 2,7 раза ( $p=0,0023$ ) по сравнению с таковым у пациенток группы люминального подтипа В (рис. 3, 4).

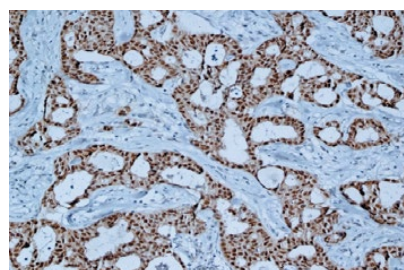
В течение 5-летнего срока наблюдения у пациенток группы люминального подтипа А не зафиксировано ни одного случая прогрессирования заболевания. В группе люминального подтипа В генерализация процесса выявлена у 8 пациенток, что составило 20%. При этом во всех данных случаях прогрессирования заболевания зарегистрирован низкий (4 случая) или отрицательный (4 случая) уровень экспрессии AR.

Полученные нами данные согласуются с данными литературы: высокая экспрессия AR сопряжена с лучшими результатами отдалённой выживаемости при РМЖ [13].

Кроме того, определение уровня экспрессии AR при люминальных подтипах РМЖ может быть дополнительным значимым прогностическим фактором [14]. Данное положение особенно актуально для пациенток, находящихся в менопаузе [15]. Основываясь на данных литературы и собственных полученных данных, мы посчитали, что не менее важно учитывать низкий и отрицательный уровень экспрессии AR для выбора группы высокого риска.



**Рис. 3.** Низкая экспрессия рецепторов андрогенов в ядрах опухолевых клеток больных люминального подтипа В. Увеличение  $\times 20$



**Рис. 4.** Высокая экспрессия рецепторов андрогенов в ядрах опухолевых клеток больных люминального подтипа А. Увеличение  $\times 20$

## ВЫВОД

Отрицательный и низкий уровень экспрессии рецепторов андрогенов в опухолевой ткани при люминальном первично-операбельном раке молочной железы без гиперэкспрессии Her2/neu может быть фактором неблагоприятного прогноза у пациенток в постменопаузе.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Turner N.C., Neven P., Loibl S., Andre F. Advances in the treatment of advanced oestrogen-receptor-positive breast cancer. *Lancet*. 2017; 389 (10087): 2403–2414. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32419-9.
2. Lim E., Winer E.P. Adjuvant chemotherapy in luminal breast cancers. *Breast*. 2011; suppl. 3: 128–131. DOI: 10.1016/S0960-9776(11)70309-5.
3. Sestak I., Dowsett M., Zabaglo L. et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105 (19): 1504–1511. DOI: 10.1093/jnci/djt244.
4. Nguyen M.T., Stessin A., Nagar H. et al. Impact of oncotype DX recurrence score in the management of breast cancer cases. *Clin. Breast Cancer*. 2014; 14 (3): 182–190. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.12.002.
5. Blok E.J., Bastiaannet E., van den Hout W.B. et al. Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer Treat. Rev.* 2018; 62: 74–90. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.012.
6. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (8): 1736–1747. DOI: 10.1093/annonc/mdr304.
7. Nadia Harbeck, Michael Gnant. Breast cancer. *Lancet*. 2017; 389 (10074): 1134–1150. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
8. Prat A., Cheang M.C., Martin M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (2): 203–209. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4134.
9. Ono M., Tsuda H., Yoshida M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor expression in estrogen-receptor positive, HER2-negative, node-negative invasive breast cancer with a low Ki-67 labeling index. *Clin. Breast Cancer*. 2017; 17 (1): 41–47. DOI: 10.1016/j.clbc.2016.06.012.
10. Палтуев Р.М., Кудабергенова А.Г., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. Автоматизированный анализ клеточной плотности при раке молочной железы как дополнительный способ повысить объективность и достоверность прогноза рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13 (3): 12–16. [Paltuev R.M., Kudabergenova A.G., Semiglazov V.F., Komyakhov A.V. Automated analysis of cell density in breast cancer as an additional method of increasing objectivity and accuracy of breast cancer prognosis. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2017; 13 (3): 12–16. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-12-16.
11. Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А. и др. Антиандрогенная терапия: новое направление таргетной терапии рака молочной железы? *Соврем. пробл. науки и образования*. 2017; (3). <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26392> (дата обращения: 29.10.2018). [Shatova Yu.S., Frantsiyants E.M., Novikova I.A. et al. Antiandrogen therapy: a new direction in targeted therapy for breast cancer? *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (3). <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26392> (access date: 29.10.2018). (In Russ.)]
12. 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; 13 (5): 431–435. DOI: 10.1007/s10147-008-0770-6.
13. Basile D., Cinausero M., Iacono D. et al. Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression. *Cancer Treat. Rev.* 2017; 61: 15–22. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.09.006.
14. 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 онкол. ж.* 2017; 16 (3): 40–45. [Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Kozlov N.A., Chkhikvadze N.V. Androgen receptors as a factor of prognosis in various molecular-biological subtypes of breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2017; 16 (3): 40–45. (In Russ.)] DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45.
15. Hu R., Dawood S., Holmes M.D. et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (7): 1867–1874. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2021.