

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Э. Атаханова¹, Д.М. Алмурадова¹, И.А. Дудина²

¹Ташкентская медицинская академия; Республика Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фароби, 2;

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

Контакты: Ирина Александровна Дудина miss.rowe@yandex.ru

В структуре онкологической заболеваемости рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место, и частота его неуклонно растет. Ежегодно в мире диагностируется около 1,67 млн первично выявленных случаев РМЖ и более 500 000 женщин умирает от этого заболевания. Трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ) составляет около 15–20 % всех случаев РМЖ и встречается чаще у женщин фертильного возраста. ТНРМЖ характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2/neu, что существенно затрудняет лечение. Для ТНРМЖ типичны агрессивное течение, высокий риск рецидива в течение первых 3 лет после лечения, а также быстрое метастазирование и снижение продолжительности жизни. В данной статье представлен обзор литературы о молекулярно-биологических характеристиках ТНРМЖ, а также рассмотрены основные подходы к таргетной терапии каждого подтипа.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, молекулярно-биологические подтипы, таргетная терапия

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-23-27

MOLECULAR-BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

N.E. Atakhanova¹, D.M. Almuradova¹, I.A. Dudina²

¹Tashkent Medical Academy; 2 Pharobi St., Tashkent 100169, Republic of Uzbekistan;

²Sechenov University, Bldg. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Breast cancer is the most common disease in women all over the world. In the structure of cancer morbidity, breast cancer ranks first and its frequency is steadily increasing. In the world, about 1.67 million new cases are diagnosed and every year more than 500,000 women die from breast cancer. Triple negative breast cancer (TNBC) is about 15–20 % of all breast tumors; is more common in women of fertile age. TNBC is characterized by a lack of expression of estrogen, progesterone receptors and HER-2/neu, which significantly complicates the treatment of this disease, which is characterized by aggressive course, the maximum risk of recurrence during the first 3 years after surgical treatment, and rapid metastasis and decreased life expectancy. This article presents a review of the literature on the molecular-biological characteristics of TNBC. The article also describes the main approaches to targeted therapies for each subtype.

Key words: triple-negative breast cancer, molecular-biological subtypes, targeted therapy

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — социально значимое заболевание нашего времени: каждые 20 с у 1 женщины в мире диагностируют РМЖ и каждые 5 мин более 3 женщин умирает от этой патологии. Трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся наличием уникальных молекулярно-генетических, морфологических и патологических особенностей. Опухоли этого типа не имеют 3 наиболее важных терапевтических маркеров, типичных для пациентов с РМЖ, к которым относятся рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа

(HER2), рецептор эстрогена-альфа (ER) и рецептор прогестерона (PR). На долю ТНРМЖ приходится не менее 15–20 % всех случаев РМЖ. Эпидемиологические исследования показывают более высокую распространенность данного типа среди молодых женщин и лиц африканского происхождения [1–3].

К клинко-патологическим особенностям ТНРМЖ в сравнении с люминальными и HER2-позитивными типами относятся: молодой возраст при постановке диагноза, больший средний размер опухоли, высокая частота поражения регионарных лимфатических узлов. Кроме того, у пациентов с этим типом РМЖ высока вероятность раннего метастазирования

(особенно в головной мозг) и рецидивирования в течение 5 лет [4–7].

Классификация

Поскольку ТНРМЖ является гетерогенным заболеванием, в последнее десятилетие было предложено большое количество патологических и иммуногистохимических субклассификаций для выделения более однородных подтипов.

B.D. Lehmann и соавт. проанализировали профили экспрессии более 2000 генов на 587 образцах, в результате чего были выделены 6 устойчивых молекулярно-генетических подтипов ТНРМЖ: базальноподобный 1 (BL1), базальноподобный 2 (BL2), иммуномодуляторный (IM), мезенхимальный (M), мезенхимальноподобный (MSL), люминальный/андрогенрецепторный (LAR). Также в редких случаях при отсутствии специфических признаков возможно выявление неклассифицируемого подтипа (UNS) [8].

Подтипы BL1 и BL2. Еще в 2003–2005 гг. было показано, что 60–72 % случаев ТНРМЖ и 80–90 % *BRCA1*-ассоциированного РМЖ имеют базальноподобную картину экспрессии генов [9, 10]. Это фенотипическое сходство привело к гипотезе о том, что дефекты путей репарации необходимы для развития базальноподобного ТНРМЖ. Действительно, в подгруппе BL1 наблюдается гиперэкспрессия генов, которые регулируют клеточный цикл, участвуют в восстановлении поврежденной ДНК (*CHEK1*, *FANCA*, *FANCG*, *RAD54BP*, *RAD51*, *NBN*, *EXO1*, *MSH2*, *MCM10*, *RAD21* и *MDC1*) и активируют пролиферацию (*AURKA*, *AURKB*, *CENPA*, *CENPF*, *BUB1*, *TTK*, *CCNA2*, *PRC1*, *MYC*, *NRAS*, *PLK1* и *BIRC5*). Высокий пролиферативный потенциал BL1-подтипа дополнительно подтверждается обнаружением гиперэкспрессии мРНК Ki-67 (MKI67) и ядерным окрашиванием Ki-67 иммуногистохимическим методом. BL2-подтип демонстрирует гиперэкспрессию факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста нервов (NGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF1R); также данная подгруппа обогащена сигнальными путями EGF, MET. Этот подтип имеет более высокие уровни экспрессии TP63 и MME, что свидетельствует о его базальном/миоэпителиальном происхождении [8]. Стоит отметить, что BL-подтипы ТНРМЖ молекулярно гетерогенны: это указывает на неоднородность исходного базальноподобного подтипа [11].

Логично, что BL1-подтип должен обладать выраженной чувствительностью к терапевтическим стратегиям, нацеленным на пути восстановления ДНК (химиотерапия платиновыми производными/PARP-ингибиторы), тогда как BL2-подтип теоретически должен лучше реагировать на тирозинкиназные ингибиторы. Эти данные подтверждает исследование

H. Masuda и соавт. [12]. При назначении стандартной неоадьювантной химиотерапии оказалось, что частота патологического полного ответа опухоли (pCR) в подгруппе BL1 составила 51 %, а в подгруппе BL2 – 0 %. Это вызывает серьезную проблему при определении подхода к лечению базальноподобных опухолей.

Химиотерапия на основе платины, по-видимому, увеличивает частоту pCR у пациентов с ТНРМЖ [13]. В рандомизированном контролируемом исследовании II фазы, результаты которого опубликовали G. Von Minckwitz и соавт., было показано, что добавление карбоплатина к стандартной схеме неоадьювантной химиотерапии у пациентов с трижды негативным или HER2-позитивным РМЖ увеличивает pCR до 43,7 % при pCR, равном 36,9 %, в контрольной группе. При наличии *BRCA1*-мутации и/или семейного анамнеза РМЖ схемы с использованием платиносодержащих препаратов более эффективны [14].

Ингибиторы PARP также могут рассматриваться в качестве терапевтических агентов при базальноподобных подтипах ТНРМЖ. Доклинические данные показали, что олапариб (olaparib) обладает противоопухолевой активностью в *BRCA*-мутантных клеточных линиях [15]; позже это было подтверждено в клиническом исследовании II фазы [16]. Клиническое исследование III фазы инипариба (iniparib) не показало положительных результатов, что подтвердило слабый ингибирующий эффект препарата [17, 18]. Новые сильнодействующие ингибиторы PARP, такие как BMN-673, находятся на ранней стадии клинических испытаний [19]. На основании предварительных результатов исследования I-SPY2 добавление велипариба (veliparib) и карбоплатина к стандартным режимам неоадьювантной химиотерапии в 2 раза увеличивает pCR, что кажется перспективным [20].

Подтип IM. Данный подтип ТНРМЖ имеет схожий фенотип с профилем генной экспрессии иммунной системы [21]. При IM-подтипе отмечается высокая экспрессия генов, продукты которых отвечают за межклеточную иммунную сигнализацию (путь TNF1/TNF2, путь NK-клеток, сигнальный путь В-клеточного рецептора), цитокиновую сигнализацию (путь цитокинов, IL-12, IL-7), обработку и представление антигена [8]. Иммуногистохимический анализ выявил повышенные уровни транскрипционных факторов, включающих интерфероны и фактор некроза опухоли (TNF), а также гиперактивные янус-киназы (JAK)/сигнальные передатчики и активаторы транскрипции (STAT). Однако B.D. Lehmann и соавт. в 2014 г. высказали сомнение, так как данный тип экспрессии генов может быть результатом наличия значительного количества иммунного инфильтрата в опухоли [22].

В качестве таргетной терапии при данном подтипе ТНРМЖ может быть рассмотрена иммунотерапия,

основанная на блокировке иммунологических «контрольных точек». Различные препараты этой группы находятся на ранних стадиях клинических исследований, поэтому в настоящее время не существует систематизированных данных по эффективности их применения при ТНПМЖ [23].

Подтипы М и MSL в первую очередь ассоциированы с увеличением в сравнении с другими подтипами ТНПМЖ маркеров раковых стволовых клеток (CSC), активности эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), а также содержат высокий уровень aberrаций в пути PI3K/АКТ/mTOR [11]. Во время EMT клетки РМЖ приобретают экспрессию мезенхимальных маркеров, теряя при этом экспрессию эпителиальных генов, участвующих в поддержании клеточных контактов. Таким образом, снижение экспрессии белка Е-кадгерина и повышение виментина в клетках ТНПМЖ позволяют стратифицировать подгруппу мезенхимального ТНПМЖ [23].

Подтип М обогащен множеством уникальных генов, отвечающих за взаимодействие с рецепторами внеклеточного матрикса, клеточную подвижность (Rho-зависимый путь) и дифференцировку (Wnt-путь, ALK-путь) [8, 11]. Подтип MSL имеет аналогичные характеристики, однако отличительной его чертой является повышенная экспрессия генов факторов роста, связанных с компонентами и процессами различных сигнальных путей, такими как рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), рецептор, связанный с G-белком (GPCR), ERK1/2, метаболизм инозитолфосфата, передача сигналов ABC-транспортеров [8]. Для данного подтипа также характерна гиперэкспрессия генов, участвующих в ангиогенезе (*VEGFR2 (KDR)*, *TEK*, *TIE1* и *EPAS1*), но при этом наблюдаются низкие уровни генов пролиферации и ограниченная экспрессия клаудинов 3, 4 и 7 [8].

Интересно отметить, что приблизительно 10–30 % случаев ТНПМЖ, классифицируемых как М или MSL на основе морфологических признаков опухоли, верифицируются как метастатический РМЖ [9, 24]. Метастатический РМЖ – редкий гистологический подтип (менее 1 %), который имеет общий с М и MSL профиль экспрессии генов и характеризуется резистентностью к химиотерапии, а также обогащением CSC и EMT [24–28]. В 2017 г. R.K. Basho и соавт. опубликовали результаты клинического исследования I фазы, где рассматривалась эффективность использования комбинации доксорубина, бевацизумаба и ингибиторов mTOR (темсиролимус или эверолимус) [29]. В этом исследовании именно метастатический РМЖ рассматривался как «суррогат ответа» для терапевтических исследований мезенхимальных подтипов ТНПМЖ. Частота объективного ответа составила 21 %, стабилизации состояния

не менее чем на 6 мес – 19 %, причем в группе с наличием признаков aberrаций в пути PI3K/АКТ/mTOR результаты были лучше [29].

Исходя из молекулярно-генетических особенностей подтипов М и MSL, в качестве перспективных препаратов для лечения ТНПМЖ могут быть использованы ингибиторы Notch-пути, с-MET-таргетная терапия, ингибиторы TGF- β . Путь Notch участвует в поддержании пула и дифференцировке CSC, поэтому мезенхимальные подтипы, особенно MSL, могут оказаться чувствительными к ингибированию данного пути. На сегодняшний день были разработаны 2 типа ингибиторов Notch: ингибиторы γ -секретазы и моноклональные антитела к дельта-подобному лиганду 4 (delta-like ligand 4 monoclonal antibodies) [23]. В 2017 г. M.A. Locatelli и соавт. опубликовали результаты I фазы клинического исследования использования ингибитора γ -секретазы PF-03084014 в сочетании с доцетакселом у пациентов с распространенным ТНПМЖ [30]. Оказалось, что при такой комбинации частичный ответ наблюдался в 16 % случаев, а стабилизация заболевания – в 36 %. Терапия, направленная на с-MET, также может стать успешной, поскольку сигнализация с-MET может контролировать фенотипы EMT и CSC [23]. Однако полученные в 2011 г. B. Daniel и коллегами результаты об ингибировании с-MET при метастатическом ТНПМЖ были разочаровывающими: увеличения выживаемости без прогрессирования не наблюдалось [31]. В доклинических исследованиях ингибиторы TGF- β продемонстрировали многообещающие результаты, индуцируя обратный мезенхимально-эпителиальный переход [32, 33].

Подтип LAR среди всех подтипов ТНПМЖ имеет самый дифференцированный профиль экспрессии генов. Несмотря на то, что данный подтип является ER-отрицательным, он обогащен генами и их продуктами, регулирующими синтез стероидных гормонов, метаболизм порфиринов, андрогенов и эстрогенов. B.D. Lehmann и соавт. продемонстрировали, что ТНПМЖ, принадлежащий к подтипу LAR, имеет значительно более высокие уровни экспрессии андрогеновых рецепторов (AR). Опухоли подтипа LAR также экспрессируют многочисленные нисходящие AR-мишени и коактиваторы (DHCR24, ALCAM, FASN, FKBP5, APOD, PIP, SPDEF и CLDN8) [8]. AR-положительные опухоли обнаружены примерно в 1/3 случаев ТНПМЖ и связаны с благоприятным прогнозом [34–37].

В качестве таргетной терапии ТНПМЖ, относящегося к LAR-подтипу, рассматриваются 2 группы препаратов: ингибиторы AR и ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) [23]. По данным C.R. Tate и соавт., ингибиторы HDAC *in vivo* способны повышать чувствительность ТНПМЖ к эндокринной

терапии [38]. Таким образом, в настоящее время ведутся клинические испытания использования ингибиторов HDAC совместно с ингибиторами ароматазы у пациентов с ТНРМЖ [39].

В 2013 г. А. Gucalp и соавт. опубликовали результаты клинического исследования II фазы, в котором изучалась возможность использования бикалутамида, перорального ингибитора AR, при ТНРМЖ с гиперэкспрессией AR [40]. Двадцатичетырехнедельная CBR (определяется как совокупность полного ответа, частичного ответа, стабилизации состояния больных) составила 19 %, медиана выживаемости без прогрессирования — 12 нед, при этом частота побочных эффектов была минимальной. Другое соединение, энобосарм (enobosarm), продемонстрировало CBR, равную 35 %, при метастатическом AR-положительном РМЖ [41].

Заключение

ТНРМЖ — агрессивная форма заболевания, которая до недавнего времени рассматривалась как единая гомогенная группа, что приводило к «смазыванию» терапевтических эффектов лекарственных препаратов. Благодаря новым технологиям и расширению знаний о канцерогенезе были выделены 6 молекулярно-генетических подтипов ТНРМЖ, для каждого из которых характерна уникальная картина экспрессии генов. Стало ясно, что для успешного лечения ТНРМЖ необходимо разработать новые методы лечения и определить индивидуальную терапевтическую стратегию для каждого подтипа. В то же время молекулярно-генетических маркеров может оказаться недостаточно, а значит, требуется тщательное изучение эпигенетических особенностей, транскриптома и протеома ТНРМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dawood S., Broglio K., Kau S.W. et al. Triple rezeptornegative breast cancer: the effect of race on response to primary systemic treatment and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2009;27(2):220–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.9952. PMID: 19047281.
- Irvin W.J. Jr., Carey L.A. What is triple-negative breast cancer? *Eur J Cancer* 2008;44(18):2799–805. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.09.034. PMID: 19008097.
- Lund M.J., Trivers K.F., Porter P.L. et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(2):357–70. DOI: 10.1007/s10549-008-9926-3. PMID: 18324472.
- Bauer K.R., Brown M., Cress R.D. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109(9):1721–8. DOI: 10.1002/cncr.22618. PMID: 17387718.
- Anders C., Carey L.A. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology* 2008;22(11):1233–9. PMID: 18980022.
- Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13(15 Pt 1):4429–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045. PMID: 17671126.
- Hines S.L., Vallow L.A., Tan W.W. et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(9):1561–5. DOI: 10.1093/annonc/mdn283. PMID: 18534964.
- Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750–67. DOI: 10.1172/JCI45014. PMID: 21633166.
- Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O. et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(19):1482–5. PMID: 14519755.
- Lakhani S.R., Reis-Filho J.S., Fulford L. et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5175–80. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2424. PMID: 16033833.
- Yam C., Mani S.A., Moulder S.L. Targeting the molecular subtypes of triple negative breast cancer: Understanding the diversity to progress the field. *Oncologist* 2017;22(9):1086–93. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0095. PMID: 28559413.
- Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5533–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799. PMID: 23948975.
- Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):747–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3. PMID: 24794243.
- Von Minckwitz G., Hahnen E., Fasching P.A. et al. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (gBRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):1005. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.1005.
- Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123–34. DOI: 10.1056/NEJMoa0900212. PMID: 19553641.
- Tutt A., Robson M., Garber J.E. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):235–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6. PMID: 20609467.

17. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L.S., Danso M.A. et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl):1007. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.1007.
18. Mateo J., Ong M., Tan D.S.P. et al. Appraising iniparib, the PARP inhibitor that never was – what must we learn? *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(12):688–96. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.177. PMID: 24129347.
19. Shen Y., Rehman F.L., Feng Y. et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res* 2013;19(18):5003–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1391. PMID: 23881923.
20. Rugo H.S., Olopade O., DeMichele A. et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(1):23–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1513749. PMID: 27406347.
21. Ziltsova E.K., Ivanova O.A., Krivorotko P.V. et al. Can the androgen receptor blocking become the basis of a new method of treatment of triple negative breast cancer? *Malignant Tumours* 2017;1:18–25. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-18-25.
22. Lehmann B.D., Pietenpol J.A. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol* 2014;232(2):142–50. DOI: 10.1002/path.4280. PMID: 24114677.
23. Du F.L., Eckhardt B.L., Lim B. et al. Is the future of personalized therapy in triple-negative breast cancer based on molecular subtype? *Oncotarget* 2015;6(15):12890–908. DOI: 10.18632/oncotarget.3849. PMID: 25973541.
24. Gibson G.R., Qian D., Ku J.K., Lai L.L. Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. *Am Surg* 2005;71(9):725–30. PMID: 16468506.
25. Hennessey B.T., Giordano S., Broglio K. et al. Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast. *Ann Oncol* 2006;17(4):605–13. DOI: 10.1093/annonc/mdl006. PMID: 16469754.
26. Jung S.Y., Kim H.Y., Nam B.H. et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(3):627–37. DOI: 10.1007/s10549-010-0780-8. PMID: 20143153.
27. Luini A., Aguilar M., Gatti G. et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: The experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(3):349–53. DOI: 10.1007/s10549-006-9301-1. PMID: 17009109.
28. Rayson D., Adjei A.A., Suman V.J. et al. Metaplastic breast cancer: Prognosis and response to systemic therapy. *Ann Oncol* 1999;10(4):413–9. PMID: 10370783.
29. Basho R.K., Gilcrease M., Murthy R.K. et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway for the treatment of mesenchymal triple-negative breast cancer: Evidence from a phase I trial of mTOR inhibition in combination with liposomal doxorubicin and bevacizumab. *JAMA Oncol* 2017;3(4):509–15. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5281. PMID: 27893038.
30. Locatelli M.A., Aftimos P., Dees E.C. et al. Phase I study of the gamma secretase inhibitor PF-03084014 in combination with docetaxel in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(2):2320–8. DOI: 10.18632/oncotarget.13727. PMID: 27906684.
31. Diéras V., Campone M., Yardley D.A. et al. Randomized, phase II, placebo-controlled trial of onartuzumab and/or bevacizumab in combination with weekly paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2015;26(9):1904–10. DOI: 10.1093/annonc/mdv263. PMID: 26202594.
32. Shipitsin M., Campbell L.L., Argani P. et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell* 2007;11(3):259–73. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.01.013. PMID: 17349583.
33. Oettle H., Hilbig A., Seufferlein T. et al. Trastuzumab (AP 12009) in the treatment of patients with advanced tumors: Completion of dose-escalation and first efficacy data. *J Clin Oncol* 2010;28(15 Suppl): 2611. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2611.
34. Gonzalez-Angulo A.M., Stemke-Hale K., Palla S.L. et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2472–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1763. PMID: 19276248.
35. Park S., Koo J., Park H.S. et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):488–92. DOI: 10.1093/annonc/mdp510. PMID: 19887463.
36. McNamara K.M., Yoda T., Takagi K. et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;133:66–76. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.08.007. PMID: 22982153.
37. Рябчиков Д.А., Воронников И.К., Козлов Н.А., Чхиквадзе Н.В. Андрогеновые рецепторы как фактор прогноза в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2017;16(3):40–5. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45.
38. Tate C.R., Rhodes L.V., Segar H.C. et al. Targeting triple-negative breast cancer cells with the histone deacetylase inhibitor panobinostat. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R79. DOI: 10.1186/bcr3192. PMID: 22613095.
39. Sabnis G.J., Goloubeva O., Chumsri S. et al. Functional activation of the estrogen receptor- α and aromatase by the HDAC inhibitor entinostat sensitizes ER-negative tumors to letrozole. *Cancer Res* 2011;71(5):1893–903. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2458. PMID: 21245100.
40. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S.J. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5505–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327. PMID: 23965901.
41. Overmoyer B., Sanz-Altamira P., Taylor R.P. et al. Enobosarm: a targeted therapy for metastatic, androgen receptor positive, breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):568. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.568.