

Вплив рецепторів андрогену на ефективність хіміотерапевтичного лікування хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози

С.А. Лялькін, Л.А. Сивак, Н.О. Верьовкіна

Національний інститут раку, м. Київ

Мета дослідження: вивчення впливу експресії андрогенових рецепторів (АР) на ефективність першої та другої лінії поліхіміотерапії (ПХТ) у лікуванні хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози (ТНРГЗ).

Матеріали та методи. Вивчено вплив експресії АР на безпосередні та віддалені результати лікування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали першу (n=122) та другу (n=87) паліативну лінію ПХТ у відкритих рандомізованих дослідженнях. Експресію АР у пухлині визначали імуногістохімічним (ІГХ) методом. Позитивними вважали пухлини, у яких було виявлено експресію АР більш ніж у 10% пухлинних клітин.

Результати. Серед 116 пацієнок із ТНРГЗ позитивну експресію АР у пухлинній тканині було виявлено у 44 (38%) хворих, тоді як у решті 72 (62%) – експресії АР виявлено не було (АР-). Медіана виживаності без прогресування у хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували першу паліативну лінію хіміотерапії, становила 8 міс у групі АР-позитивних та 7 міс у АР-негативних (достовірно не відрізнялись; p=0,27).

Частота об'єктивної відповіді серед пацієнок із метастатичним ТНРГЗ, які отримали другу паліативну лінію ПХТ, становила 71,1% в АР-негативних та 76,92% – у АР-позитивних (p=0,48). Медіана виживаності без прогресування у пацієнок, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії, становила 6 міс для АР-позитивних хворих та 4 міс – для АР-негативних (p=0,0045). Медіана загальної виживаності пацієнок з позитивними АР була достовірно довшою (12 міс проти 9 міс; p=0,04).

Заключення. Доведено вплив експресії АР на виживаність без прогресування та загальну виживаність хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії.

Ключові слова: метастатичний тричі негативний рак грудної залози, рецептори андрогенів, хіміотерапія, виживаність без прогресування, загальна виживаність.

Impact of androgen receptor on chemotherapy efficacy in patients with metastatic triple negative breast cancer

S.A. Lyalkin, L.A. Syvak, N.O. Verevkin

The objective: was to determine the impact of androgen receptor (AR) expression on the effectiveness of the first and second line chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer (mTNBC).

Materials and methods. The impact of AR expression on treatment results was evaluated in patients with mTNBC received the first (n=122) and second (n=87) line chemotherapy in open randomized studies. The status of AR was evaluated by immunohistochemistry, AR positive patients were defined as having AR more than 10%.

Results. From 116 patients with mTNBC 44 (38%) were AR positive, 72 (62%) – AR negative. Median progression free survival in patients received the first line chemotherapy was 8 months in AR positive and 6 months in AR negative, p=0,27. The incidence of objective tumor response in mTNBC patients received the second line chemotherapy was 71,1% in AR negative and 76,92% in AR positive, p=0,48. Median progression free survival in patients received the second line chemotherapy was 6 months in AR positive and 4 months in AR negative, p=0,0045. Median overall survival in AR positive patients was statistically significantly higher (12 months versus 9 months, p=0,04).

Conclusions. Impact of AR expression on progression free and overall survival was proved for mTNBC patients received the second line chemotherapy.

Keywords: metastatic triple negative breast cancer, androgen receptor, chemotherapy, progression free survival, overall survival.

Влияние рецепторов андрогена на эффективность химиотерапии у пациенток с метастатическим трижды негативным раком грудной железы

С.А. Лялькин, Л.А. Сивак, Н.О. Верёвкина

Цель исследования: изучение влияния экспрессии андрогеновых рецепторов (АР) на эффективность первой и второй линии полихимиотерапии (ПХТ) в лечении больных с метастатическим трижды негативным раком грудной железы (ТНРГЖ).

Материалы и методы. Изучено влияние экспрессии АР на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с метастатическим ТНРГЖ, получивших первую (n=122) и вторую (n=87) паллиативную линию ПХТ в открытых рандомизированных исследованиях. Экспрессию АР в опухоли определяли иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Позитивными считали опухоли, в которых было выявлено экспрессию АР больше чем в 10% опухолевых клеток.

Результаты. Из 116 пациенток с метастатическим ТНРГЖ позитивную экспрессию АР было выявлено у 44 (38%) больных, тогда как у остальных 72 (62%) – экспрессии АР определено не было (АР-). Медиана выживаемости без прогрессирования у больных с метастатическим ТНРГЖ, получивших первую паллиативную линию химиотерапии, составила 8 мес в группе АР-позитивных и 7 мес – у АР-негативных (достовірно не отличались; p=0,27). Частота объективного ответа у пациенток с метастатическим ТНРГЖ, получивших вторую паллиативную линию ПХТ, составила 71,1% у АР-негативных и 76,92% – у АР-позитивных (p=0,48). Медиана выживаемости без прогрессирования у пациенток, получивших вторую паллиативную линию химиотерапии, составила 6 мес для АР-позитивных и 4 мес – для АР-негативных больных (p=0,0045). Медиана общей выживаемости пациенток с позитивными АР была достоверно выше (12 мес против 9 мес; p=0,04).

Заключение. Доказано влияние экспрессии АР на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных метастатическим ТНРГЖ, получивших вторую паллиативную линию химиотерапии.

Ключевые слова: метастатический трижды негативный рак грудной железы, рецепторы андрогена, химиотерапия, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость.

Рак грудної залози (РГЗ) – найбільш поширене онкологічне захворювання серед жіночого населення. За даними ВООЗ, кожного року у світі реєструють понад 1,2 млн нових випадків РГЗ та помирають від нього понад 400 тис. жінок [7]. Відомим фактом є те, що РГЗ є гетерогенним захворюванням. Мікрочипування ДНК пухлинних клітин РГЗ дозволило виділити декілька генетично різних форм цього захворювання. Унаслідок цього була створена молекулярно-генетична класифікація типів РГЗ, які фундаментально відрізняються один від одного:

- люмінальний тип А,
- люмінальний тип В,
- підтип з гіперекспресією Erb-B2 ,
- базальноподібний підтип [10].

Найбільш несприятливим з них вважається базальноподібний, або РГЗ з тричі негативним фенотипом за даними імуногістохімічного дослідження (тричі негативний РГЗ) [1,4,6].

Тричі негативний РГЗ (ТНРГЗ) – це пухлина, яка не має рецепторів до естрогенів, прогестерону та для якої не характерна гіперекспресія HER2/neu. Цей підтип виявляють з частотою близько 10–20% від усіх випадків РГЗ. Він характеризується агресивним перебігом, раннім та швидким метастазуванням і, як наслідок, коротшою тривалістю життя хворих [4, 6]. За даними різних дослідників [1, 4, 6], виживаність без прогресування пацієнток на метастатичний ТНРГЗ після першої паліативної лінії поліхіміотерапії (ПХТ) коливається у межах 6–8 міс, загальна виживаність становить 15–18 міс при вперше виявленому метастатичному ТНРГЗ та 12–16 міс при прогресуванні після комбінованого лікування. Ураховуючи відсутність специфічних мішеней, основним і практично єдиним стандартним методом лікування метастатичного ТНРГЗ на сьогодні залишається системна ПХТ.

Однією з потенційних мішеней для лікування ТНРГЗ можуть стати рецептори андрогенів. Андрогенові рецептори (АР) – це стероїдні гормональні рецептори, які функціонують як класичний ліганд-активовані інтрацелюлярний фактор трансакції [8, 9]. Сьогодні все більше даних свідчать про важливу роль сигнального шляху АР у канцерогенезі та прогресуванні РГЗ різних молекулярних підтипів, у тому числі тричі негативного [3, 8,9]. Найбільший інтерес дослідників в останні роки сконцентрований на вивченні АР саме при ТНРГЗ, можливо, як потенційній мішені для лікування. Слід зазначити, що прогностична та предиктивна роль АР для ТНРГЗ є суперечливою.

У дослідженні J. Choi та співавторів [5] встановлено, що експресія АР може бути несприятливим прогностичним фактором у підгрупі хворих на ТНРГЗ pT1, проте прогностичного значення для пацієнтів з метастазами та пухлиною \geq pT2 не доведено [5]. У мета-аналізі 13 клінічних досліджень, проведеному Wang та співавторами за участю 2826 пацієнток із ТНРГЗ, позитивні АР виявлені у 24,4% хворих, доведено асоціацію АР с постменопаузальним статусом хворих, високим ступенем диференціювання пухлини (G1-G2) та підвищеним ризиком наявності метастазів у лімфовузлах [11]. А. Агога та співавтори встановили, що наявність експресії АР у пацієнтів із ТНРГЗ є потенційно сприятливим прогностичним чинником, особливо у хворих літнього віку з високим ступенем диференціювання, низьким індексом проліферації (Ki-67) [2].

Слід зазначити, що незважаючи на деякі дослідження [3], що свідчать про негативну прогностичну роль експресії АР, багатьма дослідниками в останні роки отримані дані щодо зв'язку АР з позитивним прогнозом, хоча вплив експресії АР на загальну виживаність залишається суперечливим та статистично недостовірним.

Мета дослідження: вивчення впливу експресії АР на ефективність першої та другої лінії ПХТ у лікуванні хворих на метастатичний ТНРГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі даного дослідження було вивчено вплив експресії АР на безпосередні та віддалені результати лікування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ у відкритому рандомізованому одноцентровому дослідженні. До 1-ї основної групи увійшли 59 хворих на метастатичний ТНРГЗ – це пацієнтки, які отримали ПХТ за схемою АТ (доксорубіцин – 60 мг/м², паклітаксел – 175 мг/м²). До 2-ї основної групи включені 63 хворі, яким застосували ПХТ за схемою ТР (паклітаксел – 175 мг/м², карбоплатин – АUC 5).

Основними критеріями включення/виключення у дослідження були:

- гістологічно підтверджений діагноз РГЗ,
- наявність віддалених метастазів після комбінованого лікування або первинно-метастатичних,
- імуногістохімічне підтвердження ТНРГЗ,
- жінки віком понад 18 років,
- очікувана тривалість життя \geq 6 міс,
- загальний стан пацієнтки за шкалою ECOG 0–2,
- адекватні функції кісткового мозку, нирок та печінки,
- відсутність у хворих метастазів у центральну нервову систему,
- відсутність гострих інфекцій та супутньої патології у стані декомпенсації.

Усі хворі надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Програма дослідження була схвалена комісією з питань етики Національного інституту раку.

Усім пацієнткам було виконано стандартний алгоритм обстеження, який включав комп'ютерну томографію ОГП, ОЧП та малого таза з контрастним посиленням з метою оцінювання поширеності процесу та отримання об'єктивної оцінки відповіді пухлини на хіміотерапевтичне лікування. Оцінювання відповіді пухлини проводили згідно з критеріями RECIST 1.1.

Експресія АР була досліджена у пухлинній тканині у 116 хворих на ТНРГЗ. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження проводили у патологоанатомічному відділенні Національного інституту раку МОЗ України.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження здійснювали на депарафінізованих зрізах пухлин ТНРГЗ з використанням моноклональних антитіл (MkAT): Androgen Receptor Mous Monoclonal Antibody, Clone FR441DBS, США. Для детекції зазначеного білка використовували систему візуалізації EnVision™ FLEX («Дакко», Данія). Результати ІГХ-реакції оцінювали напівкількісним методом шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин – індекс мітки (ІМ) у відсотках. Позитивними вважали пухлини, у яких було виявлено експресію АР більш ніж у 10% пухлинних клітин.

На другому етапі даного дослідження було вивчено вплив експресії АР на безпосередні та віддалені результати лікування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали другу паліативну лінію ПХТ у відкритому рандомізованому одноцентровому дослідженні. До дослідження було включено 87 хворих на метастатичний ТНРГЗ, які мали прогресію захворювання на хіміотерапії першої лінії.

До основної групи 1 увійшли 29 хворих на метастатичний ТНРГЗ – це пацієнтки, які отримали монохіміотерапію за схемою – вінорельбін 25 мг/м² щотижнево. До основної групи 2 входили 29 хворих, яким застосували монохіміотерапію за схемою – гемцитабін 1000 мг/м² на 1, 8-й та 15-й день 28-денного циклу. До основної групи 3 включено 29 хворих, яким застосували монохіміотерапію за схемою – капецитабін 1000 мг/м² 2 рази на добу у 1–14-й день 21-денного циклу.

Алгоритм обстеження, оцінювання ефективності та токсичності були аналогічними, як у хворих першого етапу дослідження.

Таблиця 1

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ за результатами лікування (критерій RECIST 1.1) залежно від експресії AP

Відповідь пухлини за критеріями RECIST 1.1	AP(-), n=72	AP(+), n=44	P
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Повна відповідь	3 (4,17)	7 (15,9)	0,2
Часткова відповідь	38 (52,78)	21 (47,73)	
Стабілізація процесу	21 (29,16)	11 (25,0)	
Прогресування	10 (13,89)	5 (11,37)	

Примітка. Для порівняння використано точний критерій Фішера.

Таблиця 2

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ за результатами лікування залежно від експресії AP

Ефективність хіміотерапії	AP(-), n=72	AP(+), n=44	P
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Частота об'єктивної відповіді	41 (56,9)	28 (63,6)	0,72
Частота контролю над захворюванням	62 (86,1)	39 (88,6)	

Примітка. Для порівняння використано точний критерій Фішера.

Таблиця 3

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ за результатами лікування (критерій RECIST1.1) залежно від статусу андрогенових рецепторів

Ефективність хіміотерапії	AP(-), n=45	AP(+), n=39	p
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Часткова відповідь	5 (11,11)	8 (20,51)	0,48
Стабілізація	27 (60,0)	22 (56,41)	
Прогресування	13 (28,89)	9 (23,08)	

Примітка. Для порівняння використано точний критерій Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих на момент включення у дослідження коливався у межах від 27 до 76 років. Середній вік становив 51,7±9,5 року. Серед 116 пацієток із ТНРГЗ позитивну експресію AP у пухлинній тканині було виявлено у 44 (38%) хворих, тоді як у решті 72 (62%) – експресії AP виявлено не було (AP-).

У хворих на ТНРГЗ позитивна експресія AP у пухлині частіше виявляли у пацієток у період менопаузи. Так, у групі AP(+)-хворих 86,4% пацієток знаходились у менопаузі, а у 13,6% пацієток менструальна функція була збережена, порівняно з групою AP(-)-хворих, у якій 51,4% пацієток знаходились у пременопаузі та 48,6% – у менопаузі (p=0,001).

Було вивчено вплив експресії AP на безпосередні та віддалені результати лікування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ у відкритому рандомізованому одноцентровому дослідженні (перший етап дослідження). Статус AP визначений у 116 із 122 пацієток, які брали участь у даному етапі. Серед 72 пацієток без експресії AP у 3 (4,17%) зареєстровано повну відповідь захворювання, у 38 (52,78%) – часткову відповідь, у 21 (29,16%) пацієтки – стабілізацію процесу, а у 10 (13,89%) зареєстровано прогресування захворювання. Серед 44 пацієток з позитивною експресією AP у 7 (15,9%) зафіксовано повну відповідь, у 21 (47,73%) – часткову відповідь, в 11 (25,0%) хворих – стабілізацію процесу, а у 5 (11,37%) – прогресування захворювання.

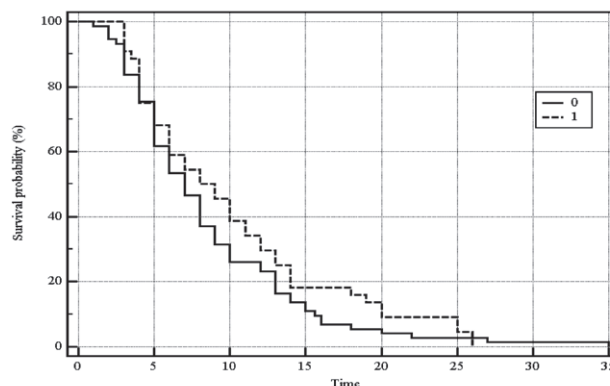
Розподілення включених у перший етап дослідження хворих на метастатичний ТНРГЗ залежно від статусу AP та відповіді пухлини на хіміотерапію представлено у табл. 1.

Як видно з табл. 2, частота об'єктивної відповіді пухлини (сума повної та часткової регресії) становила 56,9% серед пацієток групи AP(-) та 63,6% серед пацієток з AP(+), розбіжності не були статистично достовірними (p=0,72).

Крім того, під час оцінювання такого показника, як частота контролю над захворюванням (повна та часткова відповідь + стабілізація), також не виявлено статистично достовірної різниці між двома групами (p=0,72).

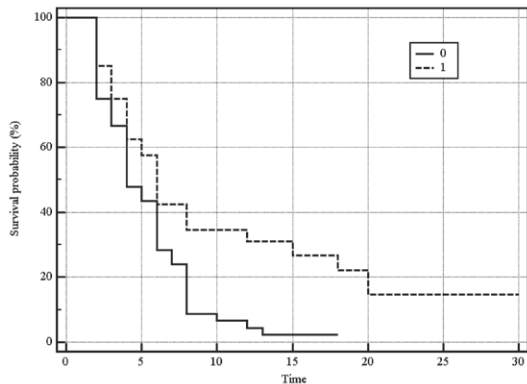
У рамках дослідження також вивчено вплив експресії AP на виживаність без прогресування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ, методом Каплана-Майєра (мал. 1).

Результати, наведені в мал. 1, не продемонстрували впливу експресії AP на виживаність без прогресування у хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували першу паліативну лінію хіміотерапії, з рівнем статистичної значущості за Log-Rank-критерієм (p=0,27). Слід зазначити, що виживаність



Група 0 – відсутня експресія AP (-).
Група 1 – наявна експресія AP (+). Log-Rank Test, p=0,27.

Мал. 1. Виживаність без прогресування у хворих на ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ



Група 0 – відсутня експресія AP (-).
Група 1 – наявна експресія AP (+), Log-Rank Test, $p = 0,0045$.

Мал. 2. Вживаність без прогресування у хворих на ТНРГЗ

без прогресування протягом року у групі з наявною експресією – AP(+) становила $29,5 \pm 6,9\%$, натомість у групі без експресії AP – $23,3 \pm 4,9\%$.

Під час наступного етапу було вивчено вплив експресії AP на безпосередню ефективність ХТ, а також на показники виживаності без прогресування та загальної виживаності у хворих, які отримали другу лінію паліативної хіміотерапії у рамках рандомізованого дослідження.

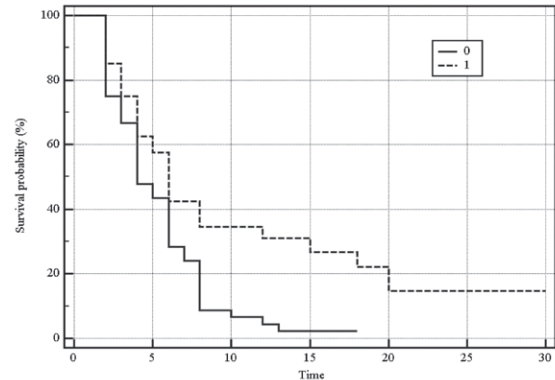
Серед 87 пацієток, які отримали другу паліативну лінію хіміотерапії, у 84 було досліджено експресію AP. Серед 84 пацієток з метастатичним ТНРГЗ у 45 хворих не було виявлено експресії AP, тоді як у 39 – виявлено позитивний статус AP. Серед 45 пацієток без експресії AP у 5 (11,1%) зареєстровано часткову відповідь, у 27 (60,0%) – стабілізацію процесу, а у 13 (28,89%) зареєстровано прогресування захворювання. З 39 пацієток з позитивною експресією AP у 8 (20,51%) зареєстровано часткову відповідь, у 22 (56,41%) – стабілізацію процесу, а у 9 (23,08%) пацієток зареєстровано прогресування захворювання.

Розподілення включених до другого етапу дослідження хворих на метастатичний ТНРГЗ залежно від статусу AP та відповіді пухлини на хіміотерапію представлено у табл. 3.

Проведений аналіз не виявив статистично значущої різниці у безпосередній ефективності схем другої лінії хіміотерапії залежно від експресії AP. Частота об'єктивної відповіді пухлини (часткова відповідь + стабілізація) становила 71,1% у AP-негативних хворих та 76,92% у AP-позитивних ($p=0,48$). Незважаючи на вищу частоту часткової відповіді у пацієток з позитивною експресією AP порівняно з пацієтками, у яких не було виявлено експресії AP, статистично достовірної різниці не виявлено.

У рамках дослідження також вивчено вплив експресії AP на виживаність без прогресування та загальну виживаність хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали другу паліативну лінію ХТ, методом Каплана–Майєра (мал. 2 та 3).

За результатами аналізу було зафіксовано вплив експресії AP на виживаність без прогресування хворих у на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії, з рівнем статистичної значущості за Log-Rank-критерієм



Група 0 – відсутня експресія AP (-).
Група 1 – наявна експресія AP (+). Log-Rank Test, $p = 0,04$.

Мал. 3. Загальна виживаність у хворих на ТНРГЗ

($p=0,0045$). Слід зазначити, що виживання без прогресування протягом року у групі з наявною експресією – AP (+) становило $31,1 \pm 7,6\%$, натомість у групі без експресії AP (-) – $4,4 \pm 3,0\%$. Медіана виживаності без прогресування становила 6 міс у хворих з експресією AP (+) та 4 міс – у AP (-).

За результатами аналізу було виявлено вплив експресії AP на загальну виживаність у хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії, з рівнем статистичної значущості за Log-Rank-критерієм ($p=0,04$). Медіана загальної виживаності становила 12 міс у AP-позитивних пацієток та лише 9 міс – у AP-негативних хворих. Слід зазначити, що однорічна загальна виживаність у групі з наявною експресією – AP (+) становила $47,6 \pm 8,7\%$, натомість у групі без експресії AP (-) – лише $25,4 \pm 6,9\%$.

ВИСНОВКИ

Установлено, що частота об'єктивної відповіді серед пацієток із метастатичним ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ, становила 56,9% у AP-негативних та 63,6% у AP-позитивних хворих. Ця різниця не є статистично достовірною ($p=0,72$). Зареєстровано, що медіана виживаності без прогресування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували першу паліативну лінію хіміотерапії, становила 8 міс у групі AP-позитивних та 7 міс – у AP-негативних (достовірно не відрізнялись; $p = 0,27$).

Установлено, що частота об'єктивної відповіді серед пацієток із метастатичним ТНРГЗ, які отримали другу паліативну лінію ПХТ, становила 71,1% у AP-негативних та 76,92% – у AP-позитивних; різниця не є статистично достовірною ($p=0,48$).

Доведено вплив експресії AP на виживаність без прогресування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії. Медіана виживаності без прогресування становила 6 міс для AP позитивних хворих та 4 міс – для AP-негативних ($p=0,0045$).

Доведено вплив експресії AP на загальну виживаність хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії. Визначено, що медіана загальної виживаності пацієток з позитивними AP була достовірно довшою (12 міс проти 9 міс; $p=0,04$).

Сведения об авторах

Лялькин Сергей Анатольевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34; тел.: (050) 380-10-39.
E-mail: slyalkin@yahoo.com

Сивак Любовь Андреевна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34. E-mail: lasyaak@gmail.com

Верёвкина Наталия Олеговна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34; тел.: (050) 380-10-39

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. (2016) The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. Am Soc Clin Oncol Educ Book. – 35: 34-42.
- Arora A, Chaturvedi R., et al. (2019) Expression of Androgen Receptor in Triple Negative Breast Cancer Biopsies and Its Correlation with Prognostic Markers. Indian Journal of Pathology: Research and Practice 8(2): 1951-8.
- Bozovic Spasojevic I, D. Zardavas, S. Brohee et al. (2017) The prognostic role of androgen receptor in patients with early-stage breast cancer: a meta-analysis of clinical and gene expression data. Clin. Cancer Res., 23. 2702-2712.
- Claire H., Karandza V., Aktan G. (2019) Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple negative breast cancer: a systematic literature review. Breast cancer research. 21;143-157.
- Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. (2015) Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. Ann Surg Oncol.; 22(1): 82-9.
- Dana A., Franzese E., Centonze S. et al. (2018) Triple-negative breast cancers: systematic review of the literature on molecular and clinical features with a focus on treatment with innovative drugs. Curr. Oncol. Rep. 20 (10); 76.
- Forman D, Ferlay J. The global and regional burden of cancer. In: Stewart BW, Wild CP, editors, World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2014. p – 64185.
- Gerratana L, Basile D., Buono G. et al. (2018) Androgen receptor in triple negative breast cancer: a potential target for the targetless subtype. Cancer Treat Rev.; 68; 102-110.
- P. Giovannelli, M. Di Donato, G. Galasso, et al. (2018) The androgen receptor in breast cancer. Front. Endocrinol. ; 9; 492.
- Perou C.M. Molecular portraits of human breast tumors (2000). Nature. 406 : 747–752.
- Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. (2016) Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: a meta-analysis. Oncotarget; 7:46482–91.

Статья поступила в редакцию 09.04.2020

Журнал «Здоровье женщины» индексируется и/или представлен здесь:

- «Библиометрика украинской науки»
- «Научная периодика Украины» (Национальной библиотеки Украины имени В.И. Вернадского)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статьям журнала присваивается цифровой идентификатор объекта (DOI))
- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IJIF)
- Hinari

