

## ЛЕЧЕНИЕ “ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО” РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, Г.А. Дашян<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>2</sup>,  
Р.М. Палтуев<sup>1</sup>, Н.Ш. Мигманова<sup>1</sup>, О.А. Иванова<sup>1</sup>, Т.Т. Табагуа<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

*При постановке диагноза рака молочной железы (РМЖ) опухоль тестируется и классифицируется на основании наличия эстрогеновых, прогестероновых и HER2-рецепторов. В некоторых случаях опухоль негативна по всем трем рецепторам, в связи с чем данный подтип рака часто называют “трижды негативным” РМЖ. Это крайне агрессивная форма опухоли, характеризующаяся высоким уровнем метастазирования и низкой выживаемостью по сравнению с другими подтипами РМЖ. В отношении “трижды негативного” РМЖ не существует единого стандарта лечения. Несмотря на плохой прогноз, “трижды негативный” РМЖ чувствителен к стандартным химиотерапевтическим схемам, включая антрациклин- и таксансодержащие схемы, однако некоторые пациентки не отвечают на стандартную терапию. В настоящее время изучаются альтернативные химиотерапевтические препараты, такие как соединения платины, ингибиторы топоизомеразы, антиангиогенные и др., в неоадьювантном и адьювантном режимах.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, экспрессия генов, “трижды негативный” рак молочной железы

**Н**епредсказуемость течения злокачественных опухолей отмечена врачами с момента зарождения клинической онкологии. Действительно, известны случаи, когда относительно благополучные (небольшие) опухоли распространялись в считанные месяцы и приводили к гибели больного, в то время как отдельные пациенты с запущенной стадией злокачественного процесса годами оставались в стабильном состоянии. В еще большей степени подобная гетерогенность опухоли проявляется в неодинаковом, опять же плохо предсказуемом ответе на проводимую терапию. В чем причина данного феномена? Как минимум одним из объяснений могут считаться недавно появившиеся сведения о существовании различных молекулярных вариантов патогенеза одних и тех же разновидностей новообразований. Подобное явление можно сравнить с существованием фенкопий в классической генетике. Фенкопиями называются одинаковые по своему проявлению признаки, которые кодируются разными генами. По аналогии в контексте молекулярной классификации онкологических заболеваний речь идет о существовании молекулярного разнообразия опухолей, характеризующихся одинаковыми клиническими проявлениями и морфологическими характеристиками.

Одно из самых гетерогенных заболеваний у человека — рак молочной железы (РМЖ). Несмотря на произошедшие улучшения в области диагностики, хирургических методов, видов местной и системной адьювантной терапии, общего ухода за пациентами, а также оптимальной полихимиотерапии совместно с эндокринной терапией или без нее, большая часть смертельных исходов наступает по причине устойчивости метастазов к традиционным методам лечения. Главным препятствием для адекватного лечения является то, что РМЖ представляет собой группу гетерогенных опухолей различных биологических подтипов, которые отличаются как по ответу на терапию, так и по прогнозу.

Для понимания этого заболевания продолжающиеся исследования сосредоточены на выявлении подтипов опухолей с наиболее неблагоприятным прогнозом и требующих оптимальных лечебных подходов для улучшения выживаемости больных.

Исследования подтвердили, что давно известные клинические и фенотипические различия коррелируют с различиями на уровне экспрессии генов [26, 31]. Молекулярный анализ профиля РМЖ с использованием матричной технологии показал, что биологическая и клиническая гетерогенность РМЖ объясняется

различиями генетического строения первичной опухоли. Были выявлены подтипы РМЖ с выраженными схемами экспрессии генов и различным прогнозом [29, 32], актуальными как для первичной опухоли, так и для метастазов [26, 37].

Пять основных подтипов РМЖ были установлены путем иерархической классификации данных по регулярной экспрессии генов и включают: две группы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ЭР), относящихся к люминальным подтипам А и В, поскольку имеют черты, схожие с люминальными эпителиальными клетками; группу, в избытке экспрессирующую рецепторы HER2/neu; и группу, в которой экспрессия генов молочной железы остается в норме. Пятая выделенная группа представляет собой базальный подтип рака.

Тем не менее специалисты сходятся в том, что, хотя комплексная иерархическая классификация генов создает фундаментальную основу для выделения подтипов рака, схожую классификацию РМЖ (иммуногистохимический биоаналог) можно создать путем иммуногистохимического исследования операционного материала. Схема экспрессии белка нескольких биомаркеров, таких как ЭР, прогестероновые рецепторы (ПР), рецепторы HER2, HER1 и цитокератины, может исполь-

зоваться для распределения РМЖ по различным группам, которые могут соответствовать данным подтипам [2, 7, 18, 25]. Базальный подтип рака характеризуется определенными особенностями экспрессии генов, включая низкую экспрессию, связанными с гормональными рецепторами, и генов HER2. Его часто называют “трижды негативным” РМЖ [30].

Выделение подтипов РМЖ имеет смысл не только для выбора терапии и оценки эффективности лечения, но и для прогноза, в т. ч. отдаленной безрецидивной выживаемости. Значимость такого выделения подтипов при выборе адьювантной химиотерапии подтвердилась значительной клинической пользой, которую получили пациенты с подтипом HER2/neu за счет адьювантного назначения трастузумаба.

РМЖ базального подтипа получил такое название потому, что экспрессия при данном подтипе имитирует такую базальных эпителиальных клеток в других частях организма и нормальных миоэпителиальных клеток молочной железы [26], характеризующихся позитивной окраской базальноклеточных (миоэпителиальных) цитокератинов 5, 6 и 17, экспрессию отвечающих за пролиферацию генов [26, 32] и “тройную негативность”. Базальные опухоли чаще являются более агрессивными, например характеризуются большей вероятностью развития местнораспространенных и метастатических форм заболевания, а также высокой экспрессией белка p53 [1, 14, 19] из-за соответствующей мутации p53. Результаты независимых исследований показали, что большая часть подобных мутаций происходит при базальном раке [9, 29]. Существует множество фенотипических и молекулярных особенностей спорадического “трижды негативного” РМЖ и опухолей, связанных с мутацией гена BRCA1. У пациентов как в одной, так и в другой группе плохие перспективы выздоровления независимо от поражения лимфатических узлов [14, 33, 35].

Результаты серии гистологических исследований [1, 2, 14, 25, 36] данной подгруппы опухолевых заболеваний показали плохие перспективы выздоровления, а результаты некоторых из

этих исследований продемонстрировали тенденцию к негативному исходу заболевания у пациентов в данной подгруппе в большей степени, чем у пациентов с HER1/neu-позитивным раком [1, 30].

Хотя “золотым стандартом” в классификации таких опухолей, как базальный тип, является порядок экспрессии генов, его общепризнанного иммуногистохимического маркера пока не существует [10].

Диагноз “трижды негативный РМЖ” – это гистопатологическое определение, которое ставится на основании иммуногистохимического метода исследования опухолевой ткани и исследования FISH (флюоресцентной гибридизации *in situ*), выявляющих экспрессию ЭР, ПР и HER2, тогда как “базальный тип” – это молекулярный фенотип, определяемый с помощью метода микроанализа кДНК [26, 29]. При использовании транскрипционного профилирования большинство кластеров “трижды негативных” опухолей относится к подгруппе базального типа, но фенотипически в 30 % случаев отмечается дискордантность [5, 10, 20, 24]. Несмотря на согласие в этом вопросе, большинство доступных данных относится только к одной из этих групп, но эти данные экстраполируются на другую.

“Трижды негативный” РМЖ включает приблизительно 85 % всех опухолей базального подтипа [3]. Исходя из этого также считается, что в большинстве случаев этой формы РМЖ значительно снижена экспрессия генов, связанных с ЭР- и HER2-рецепторами, но фактически в некоторых случаях при базальном подтипе наблюдается низкая экспрессия эстрогена. Например, Nielsen T.O. и соавт. доказали, что приблизительно в 15 % случаев при РМЖ базального подтипа наблюдается низкая экспрессия эстрогена [25].

Рецептор-негативный подтип (ЭР-/ПР-) характеризуется плохим прогнозом по сравнению с рецептор-позитивным люминальным [6, 26, 29, 31]. Пациентки с РМЖ, характеризующимся негативным статусом гормональных рецепторов, подвержены большему риску рецидива в течение первых 2 лет после операции. У жен-

щин с опухолями, характеризующимися положительным статусом ЭР, риск развития рецидива в течение первых 2 лет существенно ниже [4, 12, 13, 24]. Хотя ежегодный риск возникновения рецидива у пациенток обеих групп сравнительно ниже через 2–3 года, он никогда не перестает существовать.

Данные эпидемиологических исследований показывают, что факторы риска РМЖ могут различаться в зависимости от молекулярного подтипа. Что еще более важно: такие наблюдения вынуждают нас переоценивать установленные факторы риска РМЖ, а соответственно, и меры профилактики. Известен факт, что базальный тип РМЖ чаще возникает у молодых афроамериканок по сравнению с белыми женщинами [9, 17]. Кроме того, исследования показали, что пациентки этой группы характеризуются ранним началом менархе, более молодым возрастом первой беременности, непродолжительным кормлением грудью, более высоким индексом массы тела и высоким коэффициентом “талия–бедро” [23, 38].

Исследования показали более низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости в подгруппе “трижды негативных” РМЖ по сравнению с не трижды негативным РМЖ. Мониторинг за пациентками этой подгруппы выявил, что в течение первых 3 лет после терапии у них возникают вторичные изменения, включая метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) [16, 28].

Gonzalez-Angulo A.M. и Hortobagyi G.N. проанализировали 679 случаев “трижды негативного” РМЖ [15]. У 6,2 % из них были выявлены метастазы в головной мозг; больше чем у половины женщин в головном мозге располагался первый метастаз. Медиана выживаемости после развития метастазов в головной мозг составила 2,9 месяца (95 % доверительный интервал [ДИ] – 2,0–7,6 месяца).

Несмотря на плохой прогноз, “трижды негативный” РМЖ чувствителен к стандартным химиотерапевтическим схемам, включая антрациклин- и таксансодержащие схемы [8, 16, 27, 28]. Однако некоторые пациентки не отвечают на стандартную терапию [21].

Знание определенных молекулярных характеристик “трижды негативного” РМЖ помогает нам лучше понять патофизиологию болезни и разработать более эффективные методы лечения. Установлено, что большинство BRCA1-ассоциированных РМЖ относятся к “трижды негативному” типу. Дисфункции BRCA1 делают раковые клетки несовершенными с точки зрения репарации разрыва двуспиральной ДНК, а также повышают чувствительность ДНК к таким агентам, как препараты платины и ингибиторы топоизомеразы I [34, 35].

Другие многообещающие таргетные стратегии предполагают включение EGFR-таргетных агентов, антиангиогенных препаратов, ингибиторов поли-ADP-рибозополимераз (PARP) и ингибиторов метаболического пути

PI3K. Несмотря на обнадеживающие результаты исследований, данные подходы пока не входят в стандарты лечения больных и не могут назначаться вне клинических испытаний.

Продолжающиеся интенсивные исследования позволят нам глубже понять суть рассматриваемой агрессивной формы РМЖ, что, как мы надеемся, позволит усовершенствовать методы воздействия на него. Однако здесь существует множество нерешенных вопросов. Например: как использовать молекулярные и эпидемиологические данные? Все ли случаи “трижды негативного” РМЖ идентичны на молекулярном уровне? Одинаков ли прогноз при “трижды негативном” РМЖ для больных разных этнических групп? Влияют ли на тактику лечения различия в молеку-

лярных характеристиках и этнической принадлежности?

Продолжающиеся клинические исследования направлены на внедрение достижений молекулярной медицины в стандарты лечения больных как распространенным, так и ранним РМЖ. В настоящее время изучаются альтернативные химиотерапевтические препараты, такие как соединения платины, ингибиторы топоизомеразы, антиангиогенные и др., в неoadъювантном и адъювантном режимах.

Все эти исследования позволят лучше разобраться в “трижды негативном” РМЖ. Необходимо продолжать дальнейшую идентификацию опухолей по ответу на конкретное лечение, развивать биологические модификаторы ответа, которые улучшат контроль заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005;116:340–50.
2. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004;203:661–71.
3. Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1233–39.
4. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *Jama* 2006;295:1658–67.
5. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123:236–40.
6. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350–60.
7. Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, et al. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol* 2003;12:27–34.
8. Carey L, Dees E, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13:2329–34.
9. Carey L, Perou C, Livasy C, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. *JAMA* 2006;295:2492–02.
10. Cleator S, Heller W, Coombes R. Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;3:235–44.
11. Dean-Colomb W, Yan K, Liedtke C, et al. Transcriptional profiles of triple receptor-negative breast cancer: Are Caucasian, Hispanic, and African-American women different (abstract 22014)? *J Clin Oncol* 2008;26(15S):750s.
12. Demicheli R, Miceli R, Brambilla C, et al. Comparative analysis of breast cancer recurrence risk for patients receiving or not receiving adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF). Data supporting the occurrence of ‘cures’. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:209–15.
13. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group E. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
14. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:830–35.
15. Gonzalez-Angulo AM, et. Hortobagyi GN. Triple-Receptor-Negative Breast Cancer: What We Know and Issues to Be Resolved. *Oncology* 2008;22(11).
16. Hayes N, Thor A, Dressler L, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1496–506.
17. Ithemelandu CU, Lefall LD, Dewitty RL, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: Age-specific prevalence and survival. *J Surg Res* 2007;143:109–18.
18. Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res* 2005;65:767–79.
19. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. *Lab Invest* 2002;82:1525–33.
20. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9:R65.
21. Liedtke C, Mazouni C, Hess K, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275–81.
22. Menard S, Casalini P, Tomasic G, et al. Pathobiologic identification of two distinct

- breast carcinoma subsets with diverging clinical behaviors. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:169–77.
23. Millikan RC, Newman B, Tse C-K, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123–39.
24. Nielsen T, Hsu F, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367–74.
25. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367–74.
26. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747–52.
27. Rouzier R, Perou C, Symmans W, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678–85.
28. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008;68:3108–14.
29. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
30. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418–23.
31. Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: Tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004;40:2667–75.
32. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393–98.
33. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. *J Clin Oncol* 2000;18:4053–59.
34. Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, et al. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. *Nat Med* 2003;9:568–74.
35. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004;4:814–19.
36. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002;161:1991–96.
37. Weigelt B, Glas AM, Wessels LF, et al. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15901–05.
38. Yang X, Sherman M, Rimm D, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:439–43.

**Информация об авторах:**

**Семиглазов Владимир Федорович** – член-корр. РАМН, профессор, руководитель хирургического отдела и отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.  
E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

**Дашян Гарик Альбертович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.  
E-mail: dgarik@mail.ru;

**Семиглазов Владислав Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии СПбМУ им. академика И.П. Павлова.  
E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

**Палтуев Руслан Маликович** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.  
E-mail: paltuev@mail.ru

**Мигманова Наиля Шамилевна** – ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.

**Иванова Ольга Александровна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.  
Тел. 8(812) 596-86-03;

**Табагуа Тенгиз Тенгизович** – аспирант ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий.  
Тел. 8(812) 596-86-03