

В.Ф. Семиглазов, член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, Г.А. Дашян, к.м.н., Р.М. Палтуев, к.м.н., Н.Ш. Мигманова, к.м.н., О.А. Иванова, к.м.н., Т.Т. Табагуа, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова; В.В. Семиглазов, д.м.н., профессор, СПбГМУ им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

Лечение «трижды негативного» рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой группу гетерогенных опухолей различных биологических подтипов, которые отличаются как по ответу на терапию, так и по прогнозу.

Пять основных подтипов РМЖ были установлены путем иерархической классификации данных по регулярной экспрессии генов; они включают две группы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ЭР), относящихся к люминальным подтипам А и В, поскольку имеют черты, схожие с номинальными 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.

Схема экспрессии белка нескольких биомаркеров, таких как ЭР, прогестероновые рецепторы (ПР), рецепторы HER2, HER1 и цитокератины, может использоваться для распределения РМЖ по различным группам, которые могут соответствовать данным подтипам. Базальный подтип рака характеризуется определенными особенностями экспрессии (включая низкую), генов, связанными с гормональными рецепторами, и генов HER2. Его часто называют «трижды негативным» РМЖ.

Выделение подтипов РМЖ имеет смысл не только для выбора терапии и оценки эффективности лечения, но и для прогноза, в том числе отдаленной безрецидивной выживаемости.

Значимость такого выделения подтипов при выборе адъювантной химиотерапии подтвердилась значительной клинической пользой, которую получили пациентки с подтипом HER2/neu за счет адъювантного назначения трастузумаба.

РМЖ базального подтипа получил такое название потому, что экспрессия при данном подтипе имитирует таковую базальных эпителиальных клеток в других частях организма и нормальных миоэпителиальных клеток молочной железы, характеризующихся положительной окраской базальноклеточных (миоэпителиальных) цитокератинов 5; 6 и 17, экспрессию отвечающих за пролиферацию генов 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 из-за соответствующей мутации p53. Результаты независимых исследований показали, что большая часть подобных мутаций происходит при базальном раке. Существует множество фенотипических и молекулярных особенностей спорадического «трижды негативного» РМЖ и опухолей, связанных с мутацией гена BRCA1. У пациенток как в одной, так и в другой группе плохие перспективы выздоровления независимо от поражения лимфатических узлов.

Результаты серии гистологических исследований данной подгруппы опухолевых заболеваний показали плохие перспективы выздоровления, а результаты некоторых из этих исследований продемонстрировали тенденцию к негативному исходу заболевания у пациенток в данной подгруппе в большей степени, чем у пациенток с HER1/neu-положительным раком.

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

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. При использовании транскрипционного профилирования большинство кластеров «трижды негативных» опухолей относится к подгруппе базального типа, но фенотипически в 30% случаев отмечается дискордантность. 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. 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, T.O. Nielsen и соавт. доказали, что приблизительно в 15% случаев при РМЖ базального подтипа наблюдается низкая экспрессия эстрогена.

Рецепторположительный люминальный подтип (ЭР/ПР) характеризуется лучшим прогнозом по сравнению с рецепторотрицательным. Пациентки с РМЖ, характеризующимся отрицательным статусом гормональных рецепторов, подвержены большему риску рецидива в течение первых 2 лет после операции. У женщин с опухолями, характеризующимися положительным статусом ЭР, риск развития рецидива в течение первых 2 лет существенно ниже. 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. Кроме того, исследования показали, что пациентки этой группы характеризуются ранним началом менархе, более молодым возрастом первой беременности, непродолжительным грудным вскармливанием, более высоким индексом массы тела и высоким коэффициентом «талия/бедро».

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).

A.M. Gonzalez-Angulo и G.N. Hortobagyi проанализировали 679 случаев «трижды негативного» РМЖ. В 6,2% из них у пациенток были выявлены метастазы в головной мозг; более чем у половины женщин в головном мозге

располагался первый метастаз. Медиана выживаемости после развития метастазов в головной мозг составила 2,9 мес (95% доверительный интервал (ДИ) — 2,0-7,6 мес).

Несмотря на плохой прогноз, «трижды негативный» РМЖ чувствителен к стандартному химиотерапевтическому схемам, включая антрациклин- и таксансодержащие. Однако некоторые пациентки не отвечают на стандартную терапию.

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.

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, поможет 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 молекулярных 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 неоадьювантном и адьювантном 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.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Фарматека, 2009, № 18 (192).

ВЧЕРА СЕГОДНЯ ЗАВТРА

ПРОГРЕСС НАУКИ — В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

**АстраЗенека — эксперт в лечении
гормонозависимого рака молочной железы
и рака предстательной железы**

Золадекс 3,6/10,8 мг
гозерелин



Касодекс 50 мг / 150 мг
бикалутамид



Аримидекс
анастрозол



Фазлодекс
фулвестрант





Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
 P.C. Золадекс: 3,6 мг № UA 4236/01/01 от 09.03.06. P.C. Золадекс: 10,8 мг № UA 4236/01/02 от 09.09.06.
 P.C. Касодекс: 50 мг № UA 0195/01/01 от 27.11.08. P.C. Касодекс: 150 мг № UA 0195/01/02 от 27.11.08.
 P.C. Аримидекс № UA 2417/01/01 от 03.11.2009. P.C. Фазлодекс № UA 5440/01/01 от 16.11.2008.

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ
фармацевтическая компания

Представительство АстраЗенека Лимитед (Великобритания) в Украине:
 04080 г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел. 391 52 82; факс 391 52 81

14

Тематичний номер • Лютий 2010 р.