

ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. Т. Н. ПОПОВСКАЯ, В. Г. ВЛАСЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены данные о современных молекулярно-генетических исследованиях рака молочной железы и информация о решениях Консенсуса по адъювантной терапии первичного операбельного рака молочной железы в Сан-Галлене в 2009 г.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы эстрогенов и прогестеронов, амплификация гена HER-2, «тройной негативный фенотип».

Стремительное развитие молекулярной онкологии благодаря появлению новых исследовательских технологий изменило не только представление о канцерогенезе, но и расширило терапевтические возможности в лечении рака.

Предполагается, что для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо как минимум 5–9 мутаций в разных онкогенах: активирующие мутации в онкогенах, инактивирующие мутации в антионкогенах (генах-супрессорах), геномная нестабильность, т. е. способность к ускоренному мутагенезу с появлением огромного количества «побочных» наряду со «значимыми» мутациями, считающимися на сегодняшний день относительно нейтральными повреждениями генома [1]. К генетическим повреждениям при злокачественной трансформации относятся амплификации (увеличение копийности генов), делеции, инсерции, транслокации, микромутации (точковые замены, микроделеции, микроинсерции). В последнее время большое внимание уделяется наследуемым изменениям в уровне экспрессии генов, что, по-видимому, связано с аномальным метилированием их промоторов [2].

Ежегодное появление огромного количества новой информации по молекулярной онкологии вызывает у клинических онкологов растерянность при выборе наиболее информативных и клинически значимых исследований по диагностике, прогнозированию, лечению и мониторингу злокачественных заболеваний.

С учетом того что наибольшее количество информации по данной проблеме относится к раку молочной железы (РМЖ), целью настоящего обзора является осветить значение некоторых молекулярно-генетических подходов, рутинно используемых в настоящее время на всех этапах оказания онкологической помощи.

Давно замечена важность стероидных гормонов (эстрогенов и прогестеронов) в патогенезе и прогрессировании РМЖ. Рецепторы эстрогенов (РЭ) были идентифицированы как транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию конкретных генов в ядре, некоторые из которых важны для

пролиферации и выживания клеток РМЖ. Установлено, что РЭ участвуют в регуляции рецептора прогестерона (РП), благодаря чему была выдвинута гипотеза о том, что присутствие РП может свидетельствовать о наличии функционирующего пути передачи сигналов через РЭ, усиливающих рост злокачественной опухоли, и поэтому они должны быть чувствительны к гормонотерапии. Данная гипотеза подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Так, результаты ретроспективного анализа большой выборки пациентов с ранним РМЖ, которые лечились тамоксифеном, показали, что максимальный положительный результат был получен при РЭ+, РП+-типах опухолей (77%), более скромные результаты адъювантной гормонотерапии — при РЭ-, РП+ (46%) и РЭ+, РП- (27%), и совсем незначительным был положительный ответ при РЭ-, РП- (11%) [3].

Таким образом, вопрос о необходимости эндокринотерапии является настолько важным, что на 11-й конференции по раку молочной железы в Сан-Галлене в 2009 г. принят Консенсус по адъювантной терапии первично операбельного рака молочной железы (далее — Консенсус), в соответствии с которым эндокринотерапия считается показанной при наличии любого уровня РЭ в опухоли. Однако при этом возникает вопрос о выборе оптимального варианта гормонотерапии с учетом различных клинических ситуаций. Известно, что у женщин до менопаузы большая часть эстрогенов синтезируется в яичниках под контролем стимулирующего действия лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Небольшая часть эстрогенов является результатом периферического синтеза ароматазы, которая присутствует во многих неэндокринных тканях, в частности в подкожно-жировой клетчатке. Синтез эстрогенов также происходит в здоровой молочной железе и в карциномах. У женщин после менопаузы яичники прекращают синтез эстрогенов в результате инволюции первичных фолликулов. При этом продолжается синтез эстрогенов за счет периферической ароматизации андрогенов

из надпочечников и яичников. Периферическая активность ароматазы повышается с возрастом и таким образом количество эстрогенов увеличивается примерно вдвое по сравнению с их количеством у женщин до менопаузы. В Консенсусе изложено единое мнение, что как назначение тамоксифена вместе с подавлением овариальной функции путем удаления или медикаментозной блокады яичников, так и лечение одним тамоксифеном являются стандартной терапией у пременопаузальных больных. Использование одной супрессии овариальной функции считается возможным только в экстраординарных случаях. Применение ингибиторов ароматазы противопоказано. В случаях, когда применение тамоксифена противопоказано, ингибиторы ароматазы могут быть назначены только после подавления овариальной функции до постменопаузального уровня эстрадиола и уровней ФСГ и ЛГ.

Таким образом, лечение тамоксифеном или тамоксифеном плюс супрессия овариальной функции в течение 5 лет является стандартом адьювантной гормональной терапии пременопаузальных женщин с эндокриночувствительным (РЭ+ и/или РП+) РМЖ.

В то же время неотъемлемой частью стандартной эндокринотерапии постменопаузальных женщин с рецептор-положительным РМЖ должны быть ингибиторы ароматазы, хотя в некоторых случаях не исключается полностью возможность применения тамоксифена. Считается доказанным, что максимальный положительный эффект от применения ингибиторов ароматазы наблюдается у больных с высоким риском рецидива заболевания, в то время как у женщин с низким риском рецидива отмечается минимальное преимущество ингибиторов ароматазы в сравнении с тамоксифеном на протяжении первых пяти лет лечения. Единого мнения об оптимальной продолжительности лечения ингибиторами ароматазы не достигнуто, так как безопасность их применения свыше 5 лет не оценена. На основании результатов клинических исследований предлагается проводить эндокринную терапию ингибиторами ароматазы не более 5 лет.

Не менее значимым в прогрессировании РМЖ у 25–30% больных является амплификация гена *erbB-2*, что способствует гиперэкспрессии его продукта на мембране клетки — белка HER-2нец, обладающего тирозинкиназной активностью и относящегося к рецепторам эпидермального фактора роста, которые являются ключевым звеном в передаче митогенного сигнала в злокачественную клетку. Установлено, что увеличение экспрессии HER-2нец сопровождается потерей рецепторов к эстрогенам и прогестеронам, что способствует более агрессивному течению РМЖ, особенно у пациенток моложе 35 лет с активным гормональным статусом. Медикаментозное блокирование данного рецептора в настоящее время можно добиться двумя способами: блокировани-

ем экстрацеллюлярного домена рецептора или ингибированием активности интрацеллюлярного домена. Решение первой задачи возможно с помощью моноклональных антител. Первым препаратом из этой группы, применяемым уже в течение 10 лет, является трастузумаб (герцептин). Механизм действия герцептина связан с блокированием димеризации экстрацеллюлярного домена рецепторов, нарушением фосфорилирования тирозинкиназного интрацеллюлярного домена, что ведет к блоку фосфорилирования молекул, участвующих в трансдукции пролиферативного сигнала в ядро. Результатом является изменение экспрессии соответствующих генов и блокирование пролиферации клеток в фазе G1. Определенное значение имеет также активация естественных киллеров и развитие антителозависимой цитотоксичности лимфоцитов, направленной на уничтожение злокачественных клеток. Несмотря на такой многосторонний механизм действия, положительный эффект терапии достигается только у половины HER-2 положительных опухолей [4]. Имеются данные, что HER-2 может подвергаться протеолитическому расщеплению с отделением его внеклеточного домена, который определяется в сыворотке крови больных. По-видимому, герцептин не способен связываться с усеченным рецептором (белок p95) и не может в результате этого прервать пролиферативный сигнал. В то же время показано, что при p95-положительных опухолях молочной железы эффективными могут быть ингибиторы тирозинкиназы внутриклеточного домена [5]. Одним из таких препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя при лечении HER-2 положительных опухолей, является лапатиниб, который одновременно ингибирует тирозинкиназу HER-1 и HER-2. По результатам многолетних клинических исследований в Консенсусе было записано, что повышенная экспрессия или амплификация HER-2, определяемая стандартными критериями, является показанием к антиHER-2-терапии инвазивных опухолей, но только вместе или вслед за химиотерапией, причем возможно использование трастузумаба в неoadьювантной системной терапии. Остается открытым вопрос о преимуществах годичного применения трастузумаба по сравнению с 9-недельным в сочетании с редуцированной дозой доцетаксела. Большинство участников 11-й конференции в Сан-Галлене считают возможным совместное применение трастузумаба и эндокринотерапии без химиотерапии при HER-2+ и РЭ+ РМЖ.

Сравнительно недавно выделена еще одна разновидность РМЖ, не содержащая РЭ, РП и HER-2 рецепторы, получившая название «тройной негативный» РМЖ (ТНР) [6, 7]. Морфологически ТНР характеризуется низкой дифференцировкой с выраженным полиморфизмом опухолевых клеток, с наличием в центральных отделах опухолевого узла рубцово измененной стромы, обширных некрозов и густых инфиль-

тратов из клеток лимфоидного ряда. Выяснилось, что больные ТНР являются носителями мутации гена BRCA1 и редко — гена BRCA2. Считается, что ген BRCA1 относится к генам-супрессорам и потеря его экспрессии вследствие мутации коррелирует с увеличением индекса пролиферации (Ki-67). Кроме того, BRCA1-опухоли характеризуются базальноподобным фенотипом, низкой экспрессией циклина D1, p27, высокой экспрессией циклина E, высокой частотой мутаций p53, амплификацией гена *hms*, т. е. репрессируются механизмы репарации и ареста поврежденных клеток и активируются механизмы пролиферации. В настоящее время проводится много исследований по поиску маркеров ТНР и выявлению его генетических особенностей. Однако все опубликованные данные носят предварительный и достаточно противоречивый характер и поэтому не могут использоваться как критерии выбора целенаправленной терапии. Большинство клиницистов считают наиболее обоснованным проведение химиотерапии, хотя результаты ее весьма неоднозначны [8]. Предполагается, что быстрое прогрессирование заболевания, несмотря на большую чувствительность опухоли к химиопрепаратам, о чем свидетельствует частота полных морфологических регрессий, связано с сохранением резистентного к цитостатикам клона опухолевых клеток, для уничтожения которого необходимы другие повреждающие агенты. Нет однозначного мнения и в предпочтительности выбора препаратов. Так, некоторые исследователи считают, что максимальный противоопухолевый эффект достигается таксан-содержащими схемами, в том числе и в сочетании с капецитабином. Однако эти методы лечения не повышали общую выживаемость больных. Более углубленное исследование проведено С. О. Leong et al. [цит. по 9], в ходе которого было установлено, что активация двух транскрипционных факторов — p73 и p63 связана с чувствительностью опухоли к препаратам платины. Кроме того, наличие мутации BRCA1,

что означает дефект репарации разрывов ДНК, теоретически обосновывает эффективность препаратов платины, специфически токсичных для клеток с указанными нарушениями. Имеются данные о высоком содержании рецепторов эпидермального фактора роста, что дало основание D. Gholam et al. [цит. по 9] успешно применить цетуксимаб в комбинации с паклитакселом у больных ТНР молочной железы с кожными метастазами. В последние годы начинает развиваться эпигенетическая терапия, которая базируется на предположении, что деметилирование важных регуляторных генов, выделенных в том числе и при РМЖ, осуществляется специально синтезированными для этих целей веществами. Есть надежда, что данное направление может явиться перспективным в лечении всех вариантов РМЖ [9].

Таким образом, представленные данные показывают, что наименее изученным является ТНР молочной железы. Именно поэтому в основных положениях Консенсуса сказано, что у больных с «тройным негативным» заболеванием химиотерапия является главным видом адъювантного лечения. Маркеры пролиферации, особенно индекс Ki-67, считаются важными для определения прогноза заболевания.

Некоторые редкие фенотипы РМЖ, формально относящиеся к категории «тройных негативных» опухолей и не имеющие метастазов в лимфатических узлах или других признаков увеличенного метастатического потенциала, не нуждаются в адъювантном лечении (к ним относятся медуллярный, апокриновый или аденокистозный рак).

Таким образом, благодаря достижениям молекулярной онкологии достигнуты значительные успехи в диагностике и патогенетически обоснованной терапии различных вариантов РМЖ. Международным стандартом является исследование рецепторного статуса опухолевой клетки (PЭ, PП, HER-2), использование которого значительно повысило эффективность лечения и соответственно продолжительность жизни больных РМЖ.

Литература

1. Fearon E. R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis // *Cell*.— 1990.— Vol. 61.— P. 759–767.
2. Bertram J. S. The molecular biology of cancer // *Med. Aspects. Med.*— 2000.— Vol. 21.— P. 167–223.
3. Endocrine responsiveness: Understanding now progesterone receptor can be used to select endocrine therapy / K. Osborne, R. Schiff, G. Aspino et al. // *The Breast*.— 2005.— Vol. 14.— P. 458–465.
4. Novel therapeutic strategies the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its down — stream effectors in breast cancer / G. Atalay, F. Cardoso, A. Awada et al. // *Ann. Oncol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 1346–1363.
5. NH2-terminal truncated Her-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer / M. A. Molina, R. Saez, E. E. Ramsey et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2002.— Vol. 8.— P. 347–353.
6. Molecular portraits of human breast cancer / C. M. Perou, T. Sorlie, M. B. Eisen et al. // *Nature*.— 2000.— Vol. 406.— P. 747–752.
7. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study / C. Sotiropoulos, S. Y. Neo, L. M. Mc Shane et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 2003.— Vol. 100, № 18.— P. 10393–10398.
8. Cleator S., Heller W., Coombes R. S. Triple-negative breast cancer: therapeutic options // *Lancet Oncol.*— 2007.— Vol. 8, № 3.— P. 235–244.
9. Поддубная И. В., Карселадзе Д. А. «Тройной негативный» рак

молочной железы // Вестник РОНЦ им. Р. Р. Блохина РАМН.— 2009.— Т. 20, № 3.— С. 12–18.

ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Т. М. ПОПОВСЬКА, В. Г. ВЛАСЕНКО

Наведено данні про сучасні молекулярно-генетичні дослідження раку молочної залози та інформацію про рішення Консенсусу з ад'ювантної терапії первинного операбельного раку молочної залози в Сан-Галлені в 2009 р.

Ключові слова: рак молочної залози, рецептори естрогенів і прогестеронів, ампліфікація гену HER-2, «потрійний негативний фенотип».

SIGNIFICANCE OF MOLECULAR GENETIC INVESTIGATIONS AT BREAST CANCER

T. N. POPOVASKAYA, V. G. VLASENKO

The data about up-to-date molecular genetic investigations at breast cancer as well as the information about St Gallen Consensus 2009 on adjuvant therapy for primary operable breast cancer are presented.

Key words: breast cancer, estrogen and progesterone receptors, HER-2 gene amplification, triple negative phenotype.

Поступила 28.12.2009
