

УДК 616

**Грищенко Наталия Викторовна**

кандидат биологических наук,  
научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза  
централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ и КО,  
НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» Минздрава России  
natali-2712@mail.ru

**Natalia V. Grishchenko**

Candidate of Biological Sciences  
Scientific employee of the laboratory of hematopoiesis immunology  
of the centralized clinical and laboratory department  
of the Research Institute and KO,  
NMI of Oncology named after N.N. Blokhin "  
of the Ministry of Health of Russia  
natali-2712@mail.ru

**Лечение рака молочной железы по прогнозу и чувствительности  
к различным видам лекарственной терапии**

**Treatment of breast cancer by prognosis and sensitivity  
to various types of drug therapy**

***Аннотация.** Для клинициста важно знать, что в результате гиперэкспрессии HER2/neu снижается эффективность химиотерапии и эндокринологической терапии, и самое главное – уменьшается безрецидивная и общая выживаемость. Гиперэкспрессия HER2/neu относится к важным прогностическим маркерам и предопределяет более частое рецидивирование. Данные о статусе рецептора HER2/neu могут помочь принять оптимальное решение при выборе схем адъювантной терапии и прогнозировать эффективность противоопухолевых препаратов различных классов.*

***Ключевые слова:** рак молочной железы (РМЖ), классификация РМЖ, HER2/neu, ErbB, рецептор EGFR, гиперэкспрессия HER2/neu, Трастузумаб (Герцептин), таргетная терапия.*

***Annotation.** It is important for the Clinician to know that as a result of HER2/neu hyperexpression, the effectiveness of chemotherapy and endocrinotherapy decreases, and most importantly – the relapse-free and overall survival. HER2/neu hyperexpression is an important prognostic marker and may cause more frequent recurrence. Data on the status of the HER2/neu receptor may help to make the best decision when choosing adjuvant therapy regimens and predict the effectiveness of anticancer drugs of different classes.*

***Keywords:** breast cancer (breast cancer), breast cancer classification, HER2/neu, ErbB, EGFR receptor, overexpression of HER2 / neu, Trastuzumab (Herceptin), targeted therapy.*

Рак молочной железы (РМЖ) – одна из самых распространенных форм рака у женщин и одна из основных причин смерти женщин во многих странах. Именно поэтому поиски новых способов лечения РМЖ являются первостепенной задачей современной онкологии [3]. Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии открыл новые возможности в лечении больных злокачественными новообразованиями. В результате многолетних исследований установлены некоторые из механизмов контроля клеточного деления и клеточной смерти. Показано, что белки, участвующие в канцерогенезе, дают дополнительную информацию о поведении опухоли, включая скорость ее роста, способность к инвазии и метастазированию, устойчивость к химиопрепаратам. Блокирование активности некоторых рецепторов и белков приводит к уменьшению опухоли и продлению жизни больных. Появились новые возможности прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной, индивидуализированной терапии [4]. Главной целью лечения является максимальное увеличение продолжительности жизни больных при сохранении ее качества [1].

В нормальной клетке существует ген HER2. Ген HER2, известный также как ErbB2 или HER2/neu, впервые был обнаружен в нейробластоме крыс (отсюда обозначение neu). Продуктом гена является трансмембранный гликопротеин HER2/neu (Human Epidermal growth factor Receptor 2) [10]. Белок HER2/neu принадлежит к семейству тирозинкиназных рецепторов эпидермальных факторов роста человека (ErbB, или HER), включающее EGFR [1]. Рецептор EGFR (receptor epidermal growth factor) является вторым членом суперсемейства трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста, в которые входят рецепторы EGFR/ ErbB1/ HER1, ErbB2/ HER2 (HER2/neu), ErbB3/ HER3 и ErbB4/ HER4. Все четыре рецептора HER имеют общую структурную организацию. Внеклеточный (экстрацеллюлярный) домен, отвечает за связь с лигандом и взаимодействие с другими рецепторами данного семейства [2]. Трансмембранный домен отвечает за промежуточную передачу сигнала. Внутриклеточный тирозинкиназный домен запускает каскад реакций, необходимых для конечной реализации действия рецептора [2].

В нормальных условиях ErbB рецепторы регулируют межклеточную и клеточно–стромальную взаимосвязь через систему сигнальной трансдукции, в конечном счете оказывая влияние на жизнедеятельность клетки, ее пролиферацию, ангиогенез, смерть и клеточную адгезию. Дисрегуляция этих сигнальных путей может привести к злокачественной трансформации. Многочисленные исследования показали наличие гиперэкспрессии как нормальных, так и мутированных вариантов ErbB1 и/или ErbB2 рецепторов, и/или их лигандов при различных опухолях. При связывании лиганда (например, EGF) с экстрацеллюлярной частью ErbB рецептора происходит его димеризация – объединение двух связанных с

лигандом рецепторов в единый функциональный комплекс, с последующим аутофосфорилированием тирозинкиназы С – необходимым для инициации сигнального каскада и трансдукции сигнала внутрь клетки, которые и обеспечивают пролиферацию, выживаемость и/или миграцию клеток. При этом в процессе димеризации могут участвовать все представители семейства EGFR, образуя гомодимеры (например, HER1/HER1) или гетеродимеры (например HER1/HER2). И хотя в рамках семейства ErbB возможны оба типа комбинаций, существует определенная иерархия в участии тех или иных молекул в формировании димеров. Интересно, что HER2, который, вероятнее всего, не имеет своего собственного специфического лиганда, является предпочтительным партнером в процессе образования димера для других ErbB рецепторов – наружного домена EGFR (HER1), HER3 и HER4, для которых существуют специфические растворимые лиганды. Гетеродимеры, содержащие HER2, обладают особыми свойствами, такими как более медленная диссоциация с лигандом, низкая лиганд–специфичность, медленный эндоцитоз, быстрая рециркуляция (recycling) и продленная деградация, что обеспечивает повышенную стабильность димера и способность инициировать более мощный пролиферативный сигнал. Молекула HER2, таким образом, выступает в роли «корцептора», облегчающего трансдукцию сигнала. Молекулы семейства HER (ErbB) вовлечены в патогенез многих опухолей, в том числе и РМЖ, а уровни их экспрессии нередко определяют прогноз [5].

У человека в норме в клетках молочной железы может выявляться низкий уровень HER2/neu, однако его гиперэкспрессия или амплификация гена характерна только для опухолевых клеток [3,4]. Определение статуса HER2/neu опухоли необходимо для определения прогноза и выбора схемы лечения [9]. Гиперэкспрессия HER2/neu относится к важным прогностическим маркерам и предопределяет более частое рецидивирование, снижение показателей выживаемости у больных с впервые выявленным РМЖ. Данные о статусе рецептора HER2/neu могут помочь принять оптимальное решение при выборе схем адъювантной терапии и прогнозировать эффективность противоопухолевых препаратов различных классов [3]. Гиперэкспрессия HER2/neu в опухоли (HER2/neu<sup>+</sup> опухоль) сопровождается резким снижением апоптоза, усилением пролиферации, уменьшением рецепторов эстрогенов в опухоли, снижением эффективности химио– и эндокринотерапии, и т.д. В результате – опухоли с HER2/neu<sup>+</sup> статусом имеют более агрессивное течение и более высокую резистентность к проводимой терапии. Показано потенцирование HER2/neu активности других рецепторов семейства: HER1 (EGFR), HER3 и HER4 [3]. HER2-позитивные раки встречаются в 10–30% случаев, характеризуются молодым возрастом манифестации заболевания, высокой агрессией и быстрой диссеминацией опухолевого процесса. До введения в рутинную практику моноклонального антитела Трастузумаба (Герцептина) прогноз больных с данным подтипом опухоли был неблагоприятным, показатели выживаемости были низки, отмечался

высокий риск прогрессирования и смерти. Введение в адъювантные режимы трастузумаба (с 2006 г.) позволило снизить риск прогрессирования до 50% и риск смерти до 30% при раннем раке молочной железы [7].

РМЖ представляет собой гетерогенную совокупность отдельных подтипов, различающихся профилями экспрессии рецепторов стероидных гормонов и факторами транскрипции, участвующими в процессах канцерогенеза. На основании хромосомного микроматричного анализа была разработана классификация основных подтипов опухолей молочной железы, отличающихся молекулярными характеристиками [6].

Сегодня выделяют две большие группы опухолей молочной железы, происходящие соответственно из базального (миоэпителиального) и люминального эпителия, которые можно отличить друг от друга по экспрессии специфических цитокератинов. В 2000г. Perou С.М. и Sorlie Т., использовали метод генного анализа, чтобы получить индивидуальные экспрессионные профили опухолей, для выделения различных вариантов РМЖ, что позволило создать молекулярную классификацию, согласно которой выделяют следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [2, 12,13]:

- люминальный:
  - люминальный А: ER(+) и/или PgR(+)/HER2/neu(“) и низкий Ki67;
  - люминальный В: ER(+)/ и/или PgR(+)/HER2/neu(“) и высокий Ki67;
  - ER(+)/ и/или PgR(+)/HER2/neu(+);
- HER2/neu(+): ER(-)/PgR(-)/HER2/neu(+);
- базальноподобный: ER(-)/PgR(-)/HER2/neu(-) и/или CK5/6(+) и/или EGFR(+):
- claudin-low.

12-я Международная конференция по раку молочной железы (РМЖ) в St.Gallet приняла новый подход к планированию терапии РМЖ, основанный на распознавании биологических подтипов согласно консенсуса, на основе иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PgR) в клетках опухоли, а также рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2/neu, ErbB2) и Ki67.бондаренко). РМЖ можно классифицировать на подтипы, которые отличаются между собой по прогнозу течения и ответу на медикаментозную терапию. Таким образом, геномная классификация РМЖ заменена на клиничко-патологическую классификацию, основой которой является иммуногистохимическое определение основных рецепторов опухолевых клеток: ЭР, ПР, HER2, Ki67. [2]. Следует подчеркнуть, что внутри люминальной подгруппы выделяют два варианта – люминальный А подтип, наиболее прогностически благоприятный [11,12]. Опухоли данного подтипа чаще всего диагностируются в пожилом возрасте, обладают медленным ростом, низким риском развития рецидивов и смерти от прогрессирования [7]. В крупном американском исследовании

Parise С.А. и соавт. проанализированы данные Калифорнийского Национального Канцеррегистра с включением более 61.000 женщин первичным инвазивным РМЖ. Было показано, что 5-летняя выживаемость при люминальных HER2-негативных подтипах опухолей составляет 96%, а у больных с HER2-позитивным или тройным негативным подтипом — всего 76%. Причем, люминальный А подтип чаще отмечен у белокожих женщин в постменопаузе при I–II стадии заболевания [7]. К клиническим и прогностическим особенностям люминального В подтипа РМЖ относятся: молодой возраст, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, агрессивное течение ввиду высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, более низкой экспрессии рецепторов стероидных гормонов в опухоли и наличием экспрессии HER2 (при HER2+ подтипе). Эти характеристики обуславливают более высокий метастатический потенциал опухоли и менее благоприятный, по сравнению с люминальным А подтипом, прогноз болезни [7]. В связи с этим пациенты с люминальным В подтипом РМЖ имеют более худший прогноз, чем люминальным А подтип, так как их опухоли менее чувствительны к гормонотерапии, химиотерапия может играть важную роль [8,12].

Так, в исследовании: Najafi В и соавт. показано, что у пациенток с РМЖ I–II стадии медиана прогрессирования при люминальном В подтипе существенно короче, чем при люминальном А (48,3 мес против 55,4 мес  $p < 0,05$ ) [7]. Трижды-негативный подтип рака молочной железы (ТНРМЖ) является самой неблагоприятной прогностической формой заболевания, рано метастазирует в различные органы (часто в головной мозг) с нередкими висцеральными метастазами. ТНРМЖ характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR) и HER2 в опухоли [7]. Молекулярный транскрипционный анализ позволяет выделить шесть различных подгрупп ТНРМЖ: базальноподобный 1 и 2 (BL1 и BL2), иммуномодулирующий (IM), мезенхимальный (M), мезенхимальный-стволоподобный (MSL), люминальный с экспрессией рецепторов андрогенов (LAR) [10]. Молекулярная стратификация ТНРМЖ может отразиться на схемах лечения (табл 1.)

Таблица 1. Молекулярные подтипы трижды негативного рака молочной железы и потенциальные варианты таргетной терапии [10].

Подтип ТНРМЖ	Терапия
Люминальный AR + ТНРМЖ (12–15%)	Антиандрогены: 1) Бикалутамид 2) Энзалутамид 3) Ортеронел
Гиперактивация сигнального пути PI3K/AKT/MTOR	Ипатасертиб + Паклитаксел
PARP у пациентов с BRCA 1 – мутацией (10–20%)	Ингибиторы PARP 1) Олапариб 2) Велипариб в комбинации с химиотерапией (Таксаны, Карбоплатин) 3) Бупарлисиб

	4) Динациклиб (ингибитор циклин-зависимой киназы)
Экспрессия белкового рецептора иммунного check-point PDL1 у носителей мутаций BRCA 1/2 (25%)	Check-point ингибиторы PD – 1/ PDL – 1 1) Атезолизумаб 2) Пембролизумаб

Базальноподобный рак характеризуется более молодым возрастом манифестации заболевания, высокой степенью злокачественности опухоли, высоким индексом пролиферации и ассоциацией с семейным и BRCA-мутированным РМЖ. Такие неблагоприятные характеристики данного подтипа приводят к существенному увеличению риска рецидива в первые 3 года и риска смерти от прогрессирования в первые 5 лет после лечения первичной опухоли [7]. От 10% до 20% всех ТНРМЖ обладают экспрессией рецепторов к андрогенам (AR). Блокада данных рецепторов антиандрогенами (бикалутамид и др.) обладает потенциальным лечебным эффектом. Учитывая высокую иммуногенность некоторых подтипов ТНРМЖ (в частности, ИМ – иммуномодулирующий подтип) инициирован ряд клинических испытаний эффективности check-point ингибиторов PD-1/PDL-1. Идентификация генетической «уязвимости» ТНРМЖ приводит к многообещающим терапевтическим подходам, включая применение ДНК-повреждающих агентов (к примеру, солей платины или ингибиторов PARP), а также иммунотерапии. Соли платины уже сейчас рутинно включаются в режимы лечения метастатического ТНРМЖ, однако наилучшие результаты наблюдаются только среди пациентов с нарушением BRCA-патогенетического пути (мутации BRCA-генов). Хотя включение платины в схемы неоадьювантной терапии ТНРМЖ увеличивает частоту полных патоморфологических регрессов опухоли (pCR), остается не ясным влияние этого признака на отдаленные исходы заболевания. Наличие иммунного инфильтрата при ТНРМЖ играет предиктивную и прогностическую роль. Ингибиторы чек-поинт (checkpoint inhibitors), включая PD-1 и PDL-1, исследуемые при метастатическом ТНРМЖ, показывают ответы на лечение [10].

Кроме того, в современной классификации появился еще один прогностический и предсказывающий маркер HER2/neu, наличие которого в опухолевой ткани ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и является показанием для назначения специфической анти-HER2 терапии. Определение экспрессии или амплификации HER2/neu в опухолевой ткани является сегодня обязательной процедурой [11,12]. Для клинициста важно знать, что в результате гиперэкспрессии HER2/neu снижается эффективность химиотерапии и эндокринотерапии и самое главное – уменьшается безрецидивная и общая выживаемость. Гиперэкспрессия рецепторов HER2/neu при РМЖ является независимым прогностическим фактором неблагоприятного течения этого заболевания.

Таким образом, взаимосвязь между гиперэкспрессией и/или амплификацией HER2/neu и плохим клиническим прогнозом дает

основание рассматривать HER2, как важное звено патогенеза развития рака молочной железы, а также как новую и важную мишень терапии. Рак молочной железы представляет собой гетерогенную совокупность отдельных подтипов, различающихся профилями экспрессии рецепторов стероидных гормонов и факторами транскрипции, необходимо учитывать при выборе адъювантных алгоритмов лечения.

#### **Литература:**

1. Артамонова, Е.В. HER-2 позитивный метастатический рак молочной железы: новые возможности терапии / Е.В. Артамонова., Л.В. Манзюк. - Маммология № 3-4 . 2013г. С.- 60-66.
2. Бондаренко, И.Н. Рак молочной железы. От молекулярной биологии к персонифицированной терапии / И.Н. Бондаренко., М.Х. Эльхажж., А.В. Прохач., В.Ф.Завизион., К.О.Чебанов - Морфология- 2016. Т.10. №1. С. 18-25.
3. Ганьшина, И.П. Место герцептина в онкологической практике /И.П.Ганьшина., Е.В.Степанова - РМЖ, №11, 2003. С. 680.
4. Ганьшина, И.П. Гиперэкспрессия HER2/NEU – новые возможности в лечении рака молочной железы / И.П. Ганьшина. - РМЖ №13. 2005 С. 869.
5. Иванов, В.Г.Таргетная (целевая) терапия рака молочной железы. Миф и реальность / В.Г. Иванов, В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов, П.В.Криворотько, Р.М.Палтуев, А.А.Малодушева, К.Ю.Зернов, Е.К.Жильцова, Р.В. Донских - РМЖ № 14. 2007. С. 1118.
6. Жильцова Е.К., Иванова О.А., Криворотько П.В., Иванов В.Г., Цырлина Е.В., Дашян Г.А., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Гиголаева Л.П., Семиглазов В.Ф. Может ли блокировка андрогенных рецепторов стать основой нового способа лечения трижды негативного рака молочной железы? Злокачественные опухоли. 2017;(1):18-25.
7. Колядина, И.В., Гетерогенность рака молочной железы и стадии: биологическое и прогностическое значение. / И.В., Колядина, И.В. Поддубная., Г.А.Франк, Д.В. Комов., А.И.Карселадзе, В.Д. Ермилова, Я.В. Вишневская. - Злокачественные опухоли. 2015;(1):35-45.
8. Рябчиков, Д.А. Биологические особенности люминального в фенотипа рака молочной железы./ Д.А. Рябчиков., К.С. Титов, И.К. Воротников -Злокачественные опухоли. 2016;(4):15-20.
9. Савостикова, М.В. Преимущества иммуноцитохимического определения гормонального статуса, онкопротеина HER2/neu и белка пролиферативной активности KI67 у больных раком молочной железы./ М.В. Савостикова, Л.В. Мехеда, И.Ю. Коротких, К.П. Лактионов. Онкогинекология №1. 2013. С. 59-64.
10. Семиглазов. В.Ф. Многоликая биология рака молочной железы: поиски адекватного лечения / В.Ф. Семиглазов. Злокачественные опухоли. № 3 -2016. С. 5-10.
11. Стенина, М.Б. Трастузумаб в лечении рака молочной железы: от теории к практике/ М.Б Стенина. - РМЖ № 14. 2006. С. 1028.

12. Стенина, М.Б. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет / М.Б. Стенина, М.А. Фролова. – Практическая онкология – Т.12, №1 – 2011. С.6-11.

13. Perou C.M. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancer//The Oncologist.-2011.-Vol.16(suppl 1).-P. 61-70.

**Literature:**

1. Artamonova, E.V. HER–2 positive metastatic breast cancer: new opportunities of therapy / E.V. Artamonova., L.V. Manzyuk. - Mammology No. 3-4. 2013 S. - 60-66.

2. Bondarenko, I.N. Breast cancer. From molecular biology to the personified therapy(therapies). N. Bondarenko., M.H. Elkhazhzh., A.V. Prokhach., V.F. Zavizion., K.O. Chebanov - Morphology - 2016. T.10. No. 1. Page 18-25.

3. Ganshina, I.P. Mesto of a herceptin in oncological practice(s). II Ganshina., E.V Stepanova - RMZh, No. 11, 2003. Page 680.

4. Ganshina, I.P Giperexpressiya HER2/NEU – new opportunities in cancer therapy of a mammary gland / Nominative of Ganshin. - RMZh No. 13. 2005 Pages 869.

5. Ivanov, V.G. Targetnaya (target) therapy of a breast cancer. The myth and reality / V.G. Ivanov, V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, P.V. Krivorotko, R.M. Paltuyev, A.A. Malodusheva, K.Yu. Zernov, E.K. Zhiltsova, R.V. Donskoy - RMZh No. 14. 2007. Page 1118.

6. Zhiltsova E.K., Ivanova O.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Tsyrlina E.V., Dashyan G.A., Tabagua T.T., Nikolaev K.S., Gigolayeva L.P., Semiglazov V.F. Whether blocking of androgenic receptors a basis of a new way of treatment three times of a negative breast cancer can become? Malignant tumors. 2017; (1):18-25.

7. Kolyadina, I.V., Heterogeneity of a breast cancer and stage: biological and predictive value. / I.V., Kolyadina, I.V. Poddubnaya., G.A. Frank, D.V. Komov., A.I. Karseladze, V.D. Yermilova, Ya.V. Vishnevskaya. - Malignant tumors. 2015; (1):35-45.

8. Hazel grouses, D.A. Biological features of a breast cancer, lyuminalny in phenotype. / D.A. Ryabchikov., K.S. Titov, I.K. Vorotnikov - Malignant tumors. 2016; (4):15-20.

9. Savostikova, M.V. Advantages of immunocytochemistry determination of the hormonal status, an onkoprotein of HER2/neu and protein of proliferative activity of KI67 at patients with cancer of a mammary gland. / M.V. Savostikov, L.V. Mekheda, I.Yu. Korotky, K.P. Laktionov. Onkoginekologiya No. 1. 2013. Page 59-64.

10. Semiglazov. V.F. Many-sided biology of a breast cancer: search of adequate treatment / V.F. Semiglazov. Malignant tumors. No. 3 - 2016. Page 5-10.

11. Stenina, M.B. Trastuzumab in cancer therapy of a mammary gland: from the theory to Stenin's practice / M.B. - RMZh No. 14. 2006. Page 1028.

12. *Stenina, M.B. Breast cancer: the most important scientific events and conclusions of the last years / M.B. Stenina, M.A. Frolova. – Practical oncology – T.12, No. 1 – 2011. Page 6-11.*

13. *Perou C.M. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancer//The Oncologist.-2011.-Vol.16(suppl 1).-P. 61-70.*