

Семетей к. А., Макимбетов Э.К.

ҮЧ КАТ АЙЫП НЕГАТИВДУУ ЭМЧЕК БЕЗИНИН ЗАЛАЛ ШИШИГИ

Семетей к. А., Макимбетов Э.К.

ТРОЙНОЙ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Semetey k. A., E.K. Makimbetov

TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

УДК: 618.19-002:616-006

Бул макала эмчек безинин залал шишигинин өзгөчө үч кат айып негативдүү түрүнүн изилдөөсүнө арналган. Үч кат негативдүү эмчек безинин залал шишиги цитотоксикалык химиотерапияга өтө сезгичтиги, бирок диссеминациялык процесстерге жана жагымсыз жыйынтыктарга аз убакыттын ичинде алып келүүгө ыйык.

Негизги сөздөр: эмчек безинин залал шишиги, эмчек безинин залал шишигинин биологиялык түрлөрү, үч кат айып негативдүү эмчек безинин залал шишиги.

Данная статья посвящена изучению особого биологического подтипа рака молочной железы – тройного негативного рака молочной железы. Этот подтип характеризуется высокой чувствительностью к цитотоксической химиотерапии, но в то же время высокоагрессивным течением, склонностью к быстрой диссеминации процесса и неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологические подтипы, базально-подобный рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы.

This article is dedicated to investigation of the special subtype of breast cancer – triple negative breast cancer. This subtype is characterized by high sensitivity to cytotoxic chemotherapy, high-aggressive course, tendency to rapid dissemination of pathologic process and poor prognosis.

Key words: breast cancer, biological subtypes of breast cancer, basal-like breast cancer, triple negative breast cancer.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин. Это чрезвычайно гетерогенная опухоль, различающаяся по своим морфологическим, биологическим и генетическим свойствам [2,6]. Выделяют несколько биологических подтипов РМЖ: люминальный А – характеризующийся экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона, и отсутствием экспрессии HER-2; люминальный В HER-2 негативный – характеризующийся менее выраженной экспрессией рецепторов эстрогена, экспрессией рецепторов прогестерона, и отсутствием экспрессии HER-2, а также высоким пролиферативным индексом Ki 67 более 14%; люминальный В Her-2 позитивный, характеризующийся также менее выраженной экспрессией рецепторов эстрогена, экспрессией рецепторов прогестерона, а также сверхэкспрессией или амплификацией HER-2; ErbB2 сверхэкспрессирующий или HER-2 позитивный не люминальный, характеризующийся сверхэкспрессией или амплификацией HER-2, при этом отсутствуют рецепторы эстрогена и прогестерона; базально-подобный – трижды-негативный (дуктальный), характеризующийся отсутствием рецепторов эстрогена и прогестерона, а также отсутствием

экспрессии HER-2[1,2,3]. Отмечается приблизительно 80% частичного совпадения между «трижды-негативным» и «базальным» подтипами РМЖ[2]. Но «трижды-негативный» также включает некоторые особые гистологические типы – такие как медулярную карциному и железисто-кистозную карциному с низким риском отдалённых метастазов[2,3].

Целью данного исследования является изучение основных свойств РМЖ с тройным негативным (ТН) фенотипом.

Материалы и методы исследования.

Для достижения цели этого исследования, был проведён обзор литературы об основных биологических подтипах РМЖ, в частности тройном негативном РМЖ; систематический поиск в базе данных PUBMED в период с 2003 г. по декабрь 2015 г., с использованием следующих ключевых слов: рак молочной железы, биологические подтипы, базально-подобный рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы.

Результаты исследования. Проводимые на протяжении многих лет молекулярно-биологические исследования, направленные на прогнозирование течения РМЖ и поиск факторов, прогнозирующих чувствительность опухоли к различным способам лечения, привели к созданию молекулярно-генетической классификации РМЖ, учитывающей корреляцию между отдельными молекулярными характеристиками и длительностью жизни больных [1,11]. Прогностическое значение ТН подтипа РМЖ (ER-/PR-/HER2/neu-), характеризующего отсутствием экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона) и рецепторов эпидермального фактора роста человека II типа, оценено относительно недавно: показано неблагоприятное течение опухоли, имеющих такие характеристики [4]. Вследствие отсутствия хорошо изученных молекулярных мишеней в опухолевых клетках и, соответственно, ограничения возможностей таргетной терапии при опухолях этого подтипа, единственно возможным методом лечения таких больных в настоящее время является цитотоксическая химиотерапия [3,4]. ТН РМЖ, частота которого составляет 10–24%, в последние годы является одним из наиболее изучаемых подтипов, в связи с агрессивностью клинического течения и незначительным числом молекулярных мишеней, обеспечивающих стабильный ответ на медикаментозное воздействие [2,3].

Течение и прогноз ТН РМЖ имеет особенности, отличные от других биологических подтипов РМЖ.

С одной стороны, высокая пролиферативная активность опухоли, характерная для этой категории больных, обуславливает относительно высокую чувствительность к цитотоксической химиотерапии, с другой стороны - агрессивное течение с быстрой диссеминацией процесса - высокую смертность [2,5,6]. Молекулярный портрет ТН РМЖ значимо пересекается с базально-подобным раком (степень конкордантности составляет 70-90%) [2,5]. Так же как базально-подобный вариант, ТН РМЖ весьма часто ассоциирован с мутацией генов BRCA: встречаемость этих мутаций при ТН РМЖ составляет от 16 до 42% по данным разных источников [2,3]. Однако, нельзя полностью отождествлять базально-подобный рак, рак с ТН фенотипом и BRCA-1 ассоциированный РМЖ – не все базально-подобные опухоли имеют ТН фенотип, и не весь ТН РМЖ - базально-подобный, а некоторые опухоли, ассоциированные с BRCA мутациями, могут относиться к совсем другим генетическим или «иммуногистохимическим» подтипам:

- среди базально-подобных опухолей до 15-45% имеют экспрессию РЭ и/или РП и до 14% – гиперэкспрессию HER-2+ (базально-подобные, но не ТН РМЖ);

- 16-44% ТН опухолей не имеют экспрессии ни одного базального маркера (ТН, но не базально-подобный РМЖ);

- 71-91% ТН опухолей имеют экспрессию хотя бы одного базального маркера и только 44% - экспрессию всех базальных маркеров (цитокератины, EGFR, c-kit, виментин);

- 90% наследственного (с герминальными мутациями BRCA-1) РМЖ имеют ТН фенотип, в то время как при спорадических мутациях BRCA-1 не более 40% больных имеют ТН фенотип [2,6].

К иммуногистохимически определяемым характеристикам ТН РМЖ, помимо низкого уровня или отсутствия экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2, следует отнести частую встречаемость гиперэкспрессии «базальных» маркеров (цитокератины СК 5/6, СК 14, СК 17, виментин), EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), c-kit [2,9,10]. Кроме того, при ТН РМЖ имеется высокая частота мутаций p53, определяющих в том числе и геномную нестабильность опухоли. Было установлено, что от экспрессии базальных маркеров напрямую зависит и частота местных рецидивов, и выживаемость больных с ТН РМЖ, т.е. наличие иммуногистохимических признаков истинного базально-клеточного генетического подтипа свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [2,4,6,9]. Учитывая, что ТН РМЖ объединяет в себе всех больных, опухоли которых не имеют экспрессии РЭ, РП и HER-2, очевидно, насколько может быть гетерогенной эта подгруппа [2,6,7,8]. На основании профиля генной экспрессии среди опухолей с тройным негативным фенотипом стали выделять уже как минимум 6 подтипов, обладающих разным клиническим течением и чувствительностью к доступной в настоящее время терапии: 2 варианта базально-

подобного рака (BL1 и BL2), иммуномодулирующий, мезенхимальный, мезенхимальный стволово-подобный и с экспрессией рецепторов андрогенов [7,8]. Другими авторами предлагается подразделение РМЖ с тройным негативным фенотипом на следующие подтипы: «claudin-low» подтип РЭ-, РП-, HER-2-, ESR1-, claudin- 3/4/7, E-cadherin-, саркоматоидный (экспрессия src), люминальный (экспрессия рецепторов андрогенов) [8,9,10,11]. Предполагается, что в зависимости от экспрессии определенных генов или отсутствия удастся выделить ключевые механизмы прогрессии этих подтипов опухолей и, следовательно, может появиться возможность дополнительного (помимо химиотерапии) и уже таргетного воздействия [2,4,8].

ТН РМЖ чаще встречается у женщин в возрасте до 50 лет, африканской и испанской этнической группы. Так, по результатам исследования «Lund», частота ТН РМЖ среди европейских женщин составила 13,6%, в то время как среди афроамериканской группы – 33,8% [10,11,12,13]. К факторам риска развития трижды негативного РМЖ относят низкий показатель грудного вскармливания, многодетность, избыточный вес и наличие метаболического синдрома (повышенный уровень глюкозы и триглицеридов, низкий уровень липопротеинов высокой плотности) [1,8].

Хорошо известно, что прогноз болезни определяется не только ИГХ-характеристиками, но и морфологическим вариантом болезни. Так инфильтративные, метапластические раки и рак с нейроэндокринной дифференцировкой 2-3 степени злокачественности имеют значимо худший прогноз, по сравнению с другими вариантами рака молочной железы с ТН фенотипом (хотя, скорее всего, в основе этого и лежит различный профиль экспрессии генов в этих гистологических подгруппах) [8]. Наиболее часто встречаемым вариантом морфологического строения опухоли при ТН РМЖ является инфильтративный протоковый рак высокой степени злокачественности. ТН РМЖ характеризуется, с одной стороны, большими и средними размерами первичной опухоли по сравнению с другими подтипами РМЖ, однако, с другой стороны, при ТН РМЖ реже встречается метастатическое поражение лимфоузлов, даже при значительном размере первичной опухоли [2,5]. По сравнению с другими подтипами при ТН РМЖ корреляция между размерами первичной опухоли и выживаемостью выражена наиболее слабо [1, 2, 4,5].

ТН РМЖ отличается от других подтипов РМЖ гораздо более агрессивным течением (раннее и преимущественно висцеральное метастазирование) и неблагоприятным прогнозом. До внедрения в клиническую практику антиHER-2 терапии схожие характеристики имел и HER-2+ РМЖ, однако в настоящий момент появление трастузумаба и других препаратов из этой группы значимо изменило прогноз и само течение HER-2+ РМЖ [2,3,14,15].

Заключение. ТН РМЖ – особый молекулярно-биологический подтип РМЖ, характеризующийся

высокой пролиферативной активностью, высоко-агрессивным течением с быстрой диссеминацией опухолевого процесса, и как следствие неблагоприятным прогнозом, а также отсутствием в клетках опухоли мишеней для таргетного воздействия, и высокой чувствительностью к цитотоксической химиотерапии. По сей день проблема ТН РМЖ остаётся открытой и требующей более детального изучения, с целью нахождения новых путей и подходов к лечению, и как следствие улучшения прогноза и выживаемости этой категории больных.

Литература:

1. Стенина М., Фролова М., Скрыпникова М. Базально-подобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы. //Врач.-2010.-V.3.-С.24-26.
2. Жукова Л.Г. Антиангиогенная терапия при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. //RUSSCO.-2013 №4.-V.2.-С.4-6.
3. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Даиян Г.А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. //Руководство.М.«МЕДпресс-информ».-2011.-С.96.
4. Пономарева О.В. Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы.//ASCO.-2011.Т.13.№3.-V.7.-С.214-221.
5. Chang JC, Hilsenbeck SG. Prognostic and predictive markers. In: Diseases of the breast 3-d edition. //Lippincott: Williams & Wilkins.- 2004.-V.22.-P.675–96.
6. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumors: a critical review //Histopathology.-2008.-V.11.-P.108–18.
7. 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.-V.10.-P.5367–5374.
8. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Тройной негативный рак молочной железы. // Практическая онкология 2010.-V.11(4).- С.247–52.
9. Mersin H., Yildirim E., Berberoglu U., Gulben K. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. //Breast. – 2008. – V.17.-P.212-234.
10. Viale G., Rotmensz N., Maisonneuve P., et al. Invasive ductal carcinoma of the breast with the “triple-negative” phenotype: prognostic implications of EGFR immunoreactivity. //Breast Cancer Res Treat.–2009.-V.15.-P. 236–240.
11. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. //Breast.-2010.-V.11.-P.312-316.
12. William D. Foulkes, Ian E.Smith, Jorge S. Reis-Filho. Triple Negative //Breast Cancer.-2010.-V.363.-P.1938-48.
13. Carey L, Dees E, Sawyer et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. //Clinical Cancer Research.-2007. –V.13.-P. 2329–2334.
14. Maggie C.U. Cheang, David Voduc, Chris Bajdik et al. Basal-Like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value than Triple-Negative Phenotype. //Clinical Cancer Research.-2008.-V.14.-P.1368-1376.
15. Carey L, Dees E, Sawyer et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. //Clinical Cancer Research.-2007.-V.13.- P.2329–2334.

Рецензент: д.м.н., профессор Анкудинова С.А.