

11. Baez S. Bayliss response in the microcirculation // Fed. Proc. – 1968. – Vol. 27. – P. 1410-1415.

12. Chaffanjon P.C. Omental anatomy of non-human primates / P.C. Chaffanjon, N.M. Kenyon, C. Ricordi, N.S. Kenyon // Surg. Radiol. Anat., 2005. – Vol. 27. – №4. – P. 287-291.

13. Fedorko M.E. Studies on transport of macromolecules and small particles across mesothelial cells of the mouse omentum (I. Morphologic aspects) / M.E. Fedorko, J.G. Hirsch // Exp. Cell. Res. - 1971. – №69. – P. 113-127.

14. Flessner M.F. The importance of the interstitium in peritoneal transport / Perit. Dial. Int., 1996. – №16. – P. 76-79.

15. Healy J.C. The peritoneum, mesenteries and omenta: normal anatomy and pathological processes / J.C. Healy, R.H. Reznek // Eur. Radiol. - 1998. – Vol. 8. – №6. – P. 886-900.

16. Johnson P.C. The microcirculation and local and humoral control of the circulation // In: cardiovascular physiology. - 1974. – P. 163-171.

17. Krediet R.T. Peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients. / R.T. Krediet, S. Van Esch, W. Smit, W.M. Michels, M.M. Zweers, M.M. Ho-Dac-Pannekeet, D.G. // Struijk Blood Purif. - 2002. – Vol. 20. – №5. – P. 489-493.

18. Shinohara H., Kominami R., Taniguchi Y. et al. The distribution and morphology of lymphatic vessels on the peritoneal surface of the adult human diaphragm, as revealed by an ink-absorption method // Okajimas Folia Anat. - Jpn. - 2003. – Vol. 79. – №6. – P. 175-183.

19. Tsilibary E.C. S.L. Wissing Lymphatic absorption from peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata // Microvasc. Res. - 1983. – Vol. 25. – №1. – P. 22-39.

20. Tsilibary E.C. S.L. Wissing Lymphatic absorption from peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata // Microvasc. Res. - 1983. – Vol. 25. – №1. – P. 22-39.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЭКСПРЕССИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И АМПЛИФИКАЦИЕЙ HER2

Ф.В. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, А.А. Богданов, И.Е. Елисеев, А.О. Иванцов, Н.А. Князев, И.Н. Тертерев, А.А. Корнев, М.В. Дубина

**ФГБУ ВО Санкт-Петербургский Академический университет – научно-образовательный центр нанотехнологий Российской академии наук
ГБУЗ Санкт-Петербургский Клинический Научно-практический Центр Специализированных Видов Медицинской Помощи (онкологический)
ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России**

Моисеенко Федор Владимирович,

старший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий
СПб АУ НОЦНТ РАН,
194021, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 8, корпус 3,
e-mail: Moiseenkofv@gmail.com

Семиглазов Владимир Федорович,

руководитель отдела опухолей молочной железы ФГБУ НИИ
онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

Семиглазова Татьяна Юрьевна,

старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии
ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

Богданов Алексей Александрович,

старший научный сотрудник лаборатории Нанобиотехнологий,
СПб АУ НОЦНТ РАН,
194021, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д.8, корпус 3,

Елисеев Игорь Евгеньевич,

младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий
СПб АУ НОЦНТ РАН,

Иванцов Александр Олегович,

врач отделения патоморфологии ФГБУ НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

Князев Николай Александрович,

младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий
СПб АУ НОЦНТ РАН,

Тертеров Иван Николаевич,

младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий
СПб АУ НОЦНТ РАН,

Корнев Антон Анатольевич,

младший научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий
СПб АУ НОЦНТ РАН,

Дубина Михаил Владимирович,

руководитель лаборатории нанобиотехнологий
СПб АУ НОЦНТ РАН

С середины прошлого века рак молочной железы принято считать высоко гетерогенной группой опухолей. Гетерогенность основана на различном клиническом течении заболевания, а также на принципиально различной чувствительности к существующим терапевтическим подходам. В основе клинических решений о выборе тактики лечения на настоящий момент лежит сочетание клинических и патоморфологических прогностических и предиктивных маркеров. Наибольшую роль среди морфологических предиктивных маркеров играют рецепторы эстрогенов, прогестерона и эпидермального фактора роста HER2-neu. При этом клиническая группа, характеризующаяся проявлением всех трех маркеров, характеризуется относительно неблагоприятным прогнозом и невысокой чувствительностью к существующим лекарственным методам. Авторам представляется интересным суммировать имеющиеся данные о клинических особенностях данного типа опухолей молочной железы.

Ключевые слова: рак, молочная железа, лекарственная терапия, рецепторы, эстрогены, HER2.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER WITH STEROID RECEPTORS EXPRESSION AND HER2 AMPLIFICATION

**F.V. Moiseenko, V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova,
A.A. Bogdanov, I.E. Eliseev, A.O. Ivantsov, N.A. Knyasev,
I.N. Terterov, A.A. Kornev, M.V. Dubina**

Since the middle of the previous century the heterogeneity of breast cancer became absolutely evident. This assumption was historically based on differences in clinical behavior and sensitivity to therapy. Treatment approach nowadays is based primarily on clinical and morphological prognostic and predictive markers. Among morphologically derived markers the most important are estrogen and progesterone receptors and HER2. Interestingly that tumors with expression of estrogen receptors and/or progesterone receptors that showed also hyperexpression or amplification of HER2 have very poor outcome and low sensitivity to all therapeutic approaches. Therefore we want to summarize the existing clinical information that is relevant to this topic.

Keywords: breast, cancer, drug therapy, estrogens, receptors, HER2.

Введение

С середины XX века известно, что рак молочной железы (РМЖ) - одна из наиболее распространенных среди солидных опухолей, является гетерогенным заболеванием. Оставаясь в течение длительного времени первой в структуре заболеваемости и второй в структуре смертности от злокачественных опухолей у женщин, РМЖ может иметь разное клиническое течение - от индолентного (относительно доброкачественного) до высокоагрессивного и по-разному отвечать на существующие подходы к лечению [1,58].

Впервые доказательства правильности предположения о связи эстрогенов и опухолей молочной железы были опубликованы в журнале The Lancet более 100 лет назад. До 60-х годов XX столетия идентификация больных РМЖ с наибольшим шансом ответа на эндокринотерапию или гормоночув-

ствительностью основывалась на таких клинических признаках, как индолентное течение заболевания, длительный безрецидивный период, изолированное поражение костей и мягких тканей. Первым маркером, позволившим выделить среди опухолей молочной железы отдельно стоящую группу с относительно индолентным течением, был рецептор эстрогенов. Идентификация данной группы пациентов имела значение не только в связи с относительно благоприятным течением болезни, но и из-за выраженной чувствительности к препаратам, блокирующим действие эстрогенов на опухоль.

Современная эра использования эндокринных препаратов в лечении опухолей молочной железы началась с выявления и описания Jensen и соавт. протеина, который впоследствии оказался рецептором эстрогенов, а также создания McGuire и соавт. биохимического набора для количественного опре-

деления протеинов, связывающих эстрадиол, в последствии известных как рецепторы эстрогенов на основе покрытого декстраном угля [29,18]. При этом McGuire et al. (1994) была показана корреляция эффективности гормонотерапии и уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов.

До 70-х годов XX века с целью гормонотерапии больных РМЖ использовались аблативные методы (овариэктомия, адреналэктомия, гипофизэктомия) и синтетические гормоны (андрогены, прогестины, эстрогены). Первым истинным антиэстрогеном, показавшим свою активность при опухолях молочной железы, был разработанный для пероральной контрацепции препарат – тамоксифен [42]. Клиническое исследование по использованию тамоксифена у больных РМЖ с положительной экспрессией РЭ было опубликовано в 1996 году [57]. Вскоре в нескольких клинических исследованиях для больных РМЖ была показана прямая связь между клинической эффективностью тамоксифена и наличием клеточной экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или рецепторов прогестерона (РП) [66]. Позже была установлена также высокая активность препарата при использовании в адьювантном режиме у больных с признаками гормоночувствительности опухоли (ЭР+ПР+).

Изначально существовало несколько методов определения гормоночувствительности опухоли [18]. Одним из ранних был метод LBA (ligand binding assay), основанный на прямом определении уровня РЭ в тканях при помощи радиоактивного изотопа. Однако, вскоре он был заменен более точным и менее трудоемким иммуногистохимическим определением рецепторного статуса [26].

Параллельно с активным изучением роли стероидных половых гормонов в патогенезе опухолей молочной железы, к 90-м годам был идентифицирован и другой потенциальный прогностический маркер - HER-2/neu. Данный трансмембранный гликопротеин, являясь одним из членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста, активирует целый каскад внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в активации пролиферации, деления, а также выживания опухолевых клеток [16]. Многочисленные последующие исследования показали, что амплификация и/или гиперэкспрессия HER-2/neu встречается в 10-40% случаев опухолей молочной железы и связана с агрессивностью течения, частотой поражения регионарных лимфатических узлов, низкими показателями безрецидивной выживаемости [2,11,44,48,49].

В 2000 году биологическая гетерогенность впервые получила молекулярно-генетическое обоснование путем анализа транскрипционной активности в опухолевой ткани и определения различий в экспрессионном профиле опухолевых клеток [46]. Существование нескольких подтипов РМЖ, установленных в рамках этой работы, было подтверждено результатами многочисленных работ, проведенных позднее [15,60].

Несмотря на крайнюю сложность технологий, использованных для этого вида анализа, принципи-

альное разделение опухолей соответствовало классификации на основании основных клинико-биологических особенностей, выявленных и активно использованных для определения тактики лечения значительно раньше [8,55]. Так, основные подтипы определялись на основании присутствия экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ+): люминальные и нелюминальные подтипы, а также на основании наличия активации сигнального каскада HER2: HER2-enriched. Кроме того, в отдельную группу выделялись опухоли, не экспрессирующие ни рецепторы эстрогенов, ни HER2 - базальный подтип.

Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению профиля экспрессии опухолей и определению их связи с клиническими и биологическими особенностями течения заболевания, опухоли, характеризующиеся одновременной повышенной экспрессией стероидных гормонов (рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона), а также гиперэкспрессией/амплификацией HER2, до настоящего времени остаются практически за рамками активного изучения [3,42].

Накопление данных о распространенности и прогностических особенностях опухолей в зависимости от наличия описанных выше маркеров привело к интересному выводу о негативной прогностической значимости одновременной экспрессии РЭ/РП и гиперэкспрессии/амплификации HER2 относительно опухолей без гиперэкспрессии/амплификации HER2 [43]. Так, в одном из самых крупных исследований, включившем более 4000 образцов, 5-ти и 10-ти летняя выживаемость больных с экспрессией всех трех рецепторов составила 75 и 60% соответственно [14]. Для сравнения аналогичные показатели для РЭ положительных опухолей составили 91% и 79%, а для негативного по всем трем показателям - 73% и 67% соответственно. То есть, больные как трипл-негативным, так и трипл-позитивным РМЖ характеризуются плохим прогнозом.

В другом исследовании, включившем более 10000 пациентов, выживаемость больных с экспрессией всех трех маркеров была хуже, чем в группе с экспрессией РЭ/РП, независимо от использования адьювантной эндокрино- или химиотерапии [8]. И наконец, в третьей работе, несколько меньшей по объему включенных образцов, 5-ти и 10-ти летняя безрецидивная выживаемость больных при экспрессии РЭ/РП и HER2 была достоверно ниже, чем в группе без экспрессии HER2 (89% и 78% против 98% и 92% соответственно) [13].

Все сказанное выше позволяет предположить наличие отдельной с прогностической точки зрения группы опухолей, характеризующейся экспрессией РЭ/РП и гиперэкспрессией/амплификацией HER2, которые отливаются по своим биологическим свойствам и течению от пациентов с экспрессией одного из указанных маркеров. Авторам представляется интересным проанализировать данные о чувствительности данной группы больных к существующим методам лекарственной терапии.

В крупных работах по изучению эндокринотерапии было показано, что около 1/3 всех больных

метастатическим раком молочной железы отвечают на терапию, при этом, например, на фоне приема тамоксифена длительность эффекта достигает 12-18 месяцев. Кроме того, еще у 20% больных достигается стабилизация болезни длительностью более 6-ти месяцев [45]. Внутригрупповой анализ показал, что наилучший ответ достигается у больных с экспрессией РЭ и РП. Опухоли, положительные по экспрессии РЭ и отрицательные по РП, также отвечают, но с меньшей частотой и выраженностью эффекта. Негативные по экспрессии РЭ и РП опухоли практически не отвечают на эндокринотерапию [50].

Как уже отмечалось выше, другим значимым открытием, сделанным в конце прошлого века в области изучения рака молочной железы, явилось выявление экспрессии HER-2 на опухолевых клетках. Так, было показано, что одновременная экспрессия РЭ/РП и гиперэкспрессия/амплификация HER2 наблюдается в 8% - 12% опухолей молочной железы [12].

Первоначальные единичные наблюдения исследователей о более низкой эффективности гормональной терапии при опухолях позитивных и по экспрессии РЭ, и по HER-2 были впоследствии подтверждены в экспериментах на клеточных линиях, показавших появление резистентности к тамоксифену при трансфекции в РЭ+ клетки гена HER-2 [5,47]. Ретроспективный анализ опухолевого материала, полученного у больных, получавших лечение в рамках ранних исследований тамоксифена, показал, что эффективность антиэстрогенной терапии у больных с экспрессией HER2 ниже, как с точки зрения частоты объективных ответов, так и с точки зрения времени до прогрессирования опухоли [32]. Так, в одном из исследований, в рамках которого 241 больная получала тамоксифен, была проведена ретроспективная оценка статуса HER2 иммуногистохимическим методом. В результате было показано, что время до прогрессирования в группе опухолей с гиперэкспрессией HER2 (n=170) на фоне терапии тамоксифеном было значимо ниже, чем в группе HER2 негативных опухолей (ВДП; 5,5 мес. против 11,2 мес.; P < 0,001)[27]. Сходные результаты были получены и в проведенных позднее исследованиях [6,25,27,37,47,57,67].

Ингибиторы ароматазы являются другой группой препаратов, показавших свою эффективность при РЭ+ опухолях молочной железы [31]. В связи с тем, что механизм действия этих лекарственных средств принципиально отличен от антиэстрогенов и, в частности, тамоксифена в первую очередь за счет того, что влияет на общее снижение уровня гормонов в крови, а не на их взаимодействие с рецепторами, логично было предположить более высокую эффективность последних при HER2 положительных эндокриночувствительных опухолях [31]. Тем не менее, последующий анализ проведенных исследований показал, что, несмотря на наличие тенденции к более высокой эффективности ингибиторов ароматазы относительно тамоксифена в описываемой группе, во-первых, разница не достигает статистической значимости, а во-вторых, ВДП у

HER2 положительных больных, равно как и частота объективных ответов (ЧОО) значительно ниже, чем HER2 негативной группы [19,21,36,37]. В качестве примера можно привести результаты исследования, в котором было показано преимущество летрозолола перед тамоксифеном в первой линии лечения у РЭ+ больных в отношении ВДП и ЧОО (9,4 мес. против 6,0 мес.; P < 0,0001 и 32% против 21%; P = 0,0002 соответственно). Примечательны результаты внутригруппового анализа, которые показали, что в группе с гиперэкспрессией HER2 не было различий между летрозололом и тамоксифеном с точки зрения ЧОО и клинического эффекта (17% против 13%; P = 0,45 и 33% против 26%; P=0,31 соответственно), однако была значимая тенденция к увеличению ВДП в группе, получавшей летрозолол (6,1 месяц против 3,3 месяцев; P = 0,0596) [37]. Довольно низкое ВДП в группе HER2 положительных опухолей особенно контрастирует с аналогичным показателем для опухолей без экспрессии HER2 (12,2 месяца для летрозолола и 8,5 месяцев для тамоксифена), полученными в рамках этого исследования.

Другим наблюдением, связывающим экспрессию HER2 и эндокринотерапию, является усиление регуляции HER2 и, как следствие этого - увеличение активности сигнального каскада HER2 при возникновении приобретенной резистентности к эндокринотерапии [34]. Данный феномен был показан для предклинической модели эндокриночувствительного рака молочной железы [21,25]. Кроме того, повышение экспрессии HER2 было выявлено при переходе от чувствительности к резистентности на фоне терапии летрозололом [38].

Целесообразность применения антиHER2 терапии у больных с гиперэкспрессией HER2 в настоящее время не вызывает сомнения [65]. Так, трастузумаб в комбинации с химиотерапией является стандартным методом терапии больных с HER2 положительными опухолями [59,64]. Однако, в предклинических исследованиях получены данные о возможном синергитическом действии антиHER2 и эндокринотерапии у больных с экспрессией РЭ, РП и гиперэкспрессией HER2. В связи с этим отдельного внимания заслуживает рассмотрение имеющихся данных о возможности лечения таких пациентов без использования цитостатической терапии.

На настоящий момент имеются данные двух проспективных исследований. Первая работа является исследованием второй фазы, в которой 33 постменопаузальные женщины с подтвержденным положительным статусом РЭ/РП и HER2 получали в качестве первой линии лечения летрозолол и трастузумаб [39]. Большинство больных, включенных в исследование (55%), ранее уже получали адьювантную терапию и тамоксифен, а у 48% рецидив заболевания был выявлен на фоне адьювантной терапии тамоксифеном. ЧОО при исследуемой комбинации составила 26%, а ВДП - 5,8 месяцев. Несмотря на удовлетворительную переносимость этой комбинации, отсутствие в исследовании группы контроля не позволяет однозначно интерпретировать полученные данные.

Другой работой со сходной целью было мультицентровое исследование II/III фазы (TrAstuzumab in Dual HER2 ER Positive Metastatic breast cancer [TAnDEM trial]) [32]. В исследовании приняли участие 208 больных, все женщины не получали ранее системного лечения по поводу диссеминированного рака, имели постменопаузальный статус, а опухоли экспрессировали РЭ и/или РП, а также HER2. Больные рандомизировались в группу трастузумаб + анастрозол (n=103) и монотерапию анастрозолом (n=104). Основной целью работы было сравнение ВДП между группами. Медиана ВДП опухоли составила 4,8 месяцев для комбинированного режима против 2,4 месяцев для монотерапии (P = 0,0016). ЧОО была значительно выше в группе с трастузумабом и составила 20,3% против 6,8% (P = 0,018), равно как и частота клинического ответа (42,7% против 27,9%; P = 0,026). При этом в первой группе была выявлена тенденция к увеличению общей выживаемости (28,5 месяцев против 23,9 месяцев; P = 0,325), которая сохранялась несмотря на то, что 70% женщин из группы монотерапии впоследствии получали трастузумаб.

На основании представленных исследований можно однозначно говорить о преимуществе в улучшении ВДП и ЧОО, а также тенденции к увеличению ОВ при использовании комбинированного блокирования РЭ и HER2 относительно монотерапии ингибиторами ароматазы. Тем не менее, низкая медиана ВДП и невысокая ЧОО относительно результатов комбинации антиHER2 и цитостатической терапии, показанная в исследованиях на аналогичной популяции больных, не позволяет говорить об оптимальности этого подхода для всех больных с экспрессией рецепторов стероидных гормонов и HER2. Кроме того, в настоящее время остается открытым вопрос о том, будет ли комбинация анастрозола или другого ИА с тирозинкиназным ингибитором, например лапатинибом, более эффективной относительно трастузумаба. В настоящее время этот вопрос изучается в исследовании 3-й фазы летрозолол против летрозолола и лапатиниба (EGF30008).

Несмотря на все сказанное выше, крайне интересным представляется противоположный взгляд на проблему чувствительности к эндокринотерапии среди HER2+ РЭ+ опухолей молочной железы, представленный R. Nahta и Ruth M. O'Regan [42]. Так, если рассмотреть результаты исследования TANDEM, часть больных однозначно выигрывает от монотерапии ИА, а у 20% пациентов в группе монотерапии не было прогрессирования в течение 1 года. Кроме того, больше чем 1/3 больных с РЭ+ HER2+ метастатическим раком молочной железы были живы в течение 3-х лет после включения в исследование TANDEM, несмотря на то, что не получили трастузумаб [32]. Неожиданно, что у части больных HER2-положительным раком молочной железы, характеризующимся низкой или промежуточной градацией и отсутствием висцеральных метастазов, время до прогрессирования опухоли на фоне монотерапии ИА может достигнуть 15 месяцев [17].

К сожалению, однозначно говорить, может ли быть увеличена относительно невысокая ЧОО и ВДП на фоне комбинирования трастузумаба и ИА при использовании монотерапии ингибиторами HER2 или их комбинацией с цитостатическими препаратами. На настоящий момент нет проспективных исследований, сравнивших монотерапию трастузумабом с комбинированными режимами с ИА или цитостатиками. Тем не менее, можно однозначно сказать, что монотерапия трастузумабом позволит достичь относительно высокой частоты объективных ответов и длительности ВДП. Так, в одном из первых крупных исследований монотерапии трастузумабом 114 женщин, не получавших ранее лечения по поводу метастатического рака молочной железы, были рандомизированы в 2 группы с различными дозами трастузумаба. При внутригрупповом анализе в группе с амплификацией HER2, по данным FISH ЧОО, достигла 34%, а время до прогрессирования - 4,9 месяцев, что косвенно соответствует результатам исследования TAnDEM [28,64].

Наряду с этим, имеющиеся данные говорят о значительном улучшении общей выживаемости больных HER2+ РМЖ при комбинировании трастузумаба и цитостатической терапии относительно химиотерапии, независимо от статуса РЭ/РП [59]. В одном из ранних крупных рандомизированных исследований 469 больных HER+ РМЖ, не получавших ранее системного лечения, в качестве 1-й линии терапии рандомизировались в группу цитостатической терапии (доксорубицин 60 мг/м² или эпирубицин 75 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² или паклитаксел 175 мг/м²) с трастузумабом и без него. Первичная цель исследования была достигнута - ВДП было статистически значимо выше в группе с моноклональным антителом (7,4 месяца против 4,6 месяцев; P < 0,001). Кроме того, в экспериментальной группе были выше ЧОО (50% против 32%; P < 0,001), а также увеличение общей выживаемости (25,1 месяц против 20,3 месяцев; P = 0,046). В исследовании со сходным дизайном 186 больных были рандомизированы в группу монотерапии доцетакселом 100 мг/м² и доцетаксела и трастузумаба [40]. Результаты всех внутригрупповых анализов, в том числе и с учетом статуса РЭ и РП, показали увеличение ЧОО (61% vs 34%; P = 0,0002), ВДП (11,7 месяцев vs 6,1 месяца; P = 0,0001) и ОВ (31,2 месяца vs 22,7 месяца; P = 0,0325) комбинированного режима [9,52].

Тем не менее, даже на фоне проведения химиотерапии в комбинации с антиHER2 препаратом, подгруппа больных с экспрессией РЭ и HER отличается от остальных HER2 положительных опухолей [42]. При этом по-видимому клинически выявляемые отличия основаны на сохраняющейся активности сигнального каскада РЭ. Так, в нескольких исследованиях, оценивавших роль препаратов, направленных на блокирование HER2, в монорежиме или комбинации с цитостатическими средствами в неoadьювантном режиме была выявлена более низкая частота полных патоморфологических регрессов среди опухолей с экспрессией РЭ [4,22,24,51,54,63]. Частота полных патоморфологических регрессов

различалась между исследованиями и зависела от использованного таргетного препарата, а также от вида цитостатической схемы в комбинации с ним. Так, частота полных патоморфологических регрессов колебалась от 6% для таргетной терапии трастузумаб + пертузумаб в исследовании Neosphere до 50% для комбинации трастузумаба, пертузумаба с доцетакселом и карбоплатином в исследовании TRYPHAENA. Тем не менее, во всех исследованиях числовые значения частоты полных патоморфологических регрессов в группе РЭ позитивных опухолей были ниже таковых для остальных пациентов [42]. Прогностическое значение полного патоморфологического регресса было изначально показано в нескольких работах без разделения опухолей молочной железы на подтипы. Кроме того, в рамках этих работ было поставлено под сомнение прогностическое значение полного патоморфологического регресса для опухолей с экспрессией РЭ [62]. Несмотря на более низкую частоту полных патоморфологических регрессов для РЭ + опухолей, при использовании комбинации антиHER2 препаратов и цитостатиков она составляет, по разным данным, от 16% до 71%, что указывает на то, что только часть из пациентов в этой группе не отвечает на лечение, что косвенно говорит о ее гетерогенности. Таким образом, выделение различных подтипов, чувствительных к различным видам терапии, представляется крайне значимым с точки зрения улучшения результатов лечения РЭ+HER2+ пациентов.

Таким образом, можно однозначно говорить, что несмотря на некоторое увеличение токсичности при дополнении цитостатической терапии антиHER2 препаратами, результаты лечения, а именно ЧОО от 38% до 61% и ВДП от 6,9 до 10,7 месяцев, в значительной степени превосходят аналогичные показатели, полученные при использовании ИА и антиHER2 препаратов.

Интересно, что недавно среди HER2+ опухолей была выделена подгруппа, высокочувствительная к эндокринотерапии [23,33]. Принимая во внимание то, что уровень РЭ обратно коррелирует с чувствительностью к цитостатической терапии и находится в прямой связи с ответом на эндокринотерапию, можно предположить, что уровень экспрессии РЭ будет играть аналогичную роль и на фоне гиперэкспрессии HER2 [10,20,35]. Это теоретическое предположение подтверждается данными об обратной корреляции между частотой полных патоморфологических регрессов и уровнем экспрессии РЭ на фоне терапии с включением трастузумаба [7]. Так, Bhargava с соавторами разделили всех больных HER2+ РМЖ, получавших предоперационную терапию с включением трастузумаба на основе уровня экспрессии РЭ и РП, что привело к значительным различиям в ЧППР между опухолями, мало экспрессирующими РЭ/РП и опухолями с выраженной экспрессией последних. Сходные результаты были показаны и для метастатического РМЖ, где число опухолей с ЧОО было выше в группе с низкой экспрессией относительно группы с высокой экспрессией РЭ.

Все вышесказанное позволяет однозначно говорить об отсутствии стандартизированного подхода к группе пациентов с экспрессией РЭ и гиперэкспрессией/амплификацией HER2. Следствия этого можно найти, например, при рассмотрении вопроса о существующих стандартах адьювантной терапии описанной группы пациентов. Так, согласно рекомендациям ESMO, целесообразность использования эндокринотерапии в адьювантном режиме определяется на основании наличия следующих факторов: высокий уровень экспрессии РЭ и РП, низкий уровень злокачественности опухоли (Grade I), низкий уровень пролиферативной активности опухоли, относительно небольшие размеры опухоли, а также (что представляет особое значение в контексте описываемой группы пациентов) - отсутствие экспрессии HER2 [56]. При этом наличие гиперэкспрессии или амплификации гена HER2 определяет целесообразность использования адьювантной химиотерапии при наличии метастазов в регионарных л/узлах или размерах первичной опухоли более 0,6 см. Принимая во внимание высказанное выше предположение о наличии неоднородности трипл-позитивной РМЖ и существовании отдельных опухолей с выраженной чувствительностью к эндокринотерапии, можно предположить, что проведение химиотерапии для них является излишним ("перелечивание").

Кроме того, доступные на настоящий момент предклинические и клинические данные говорят о наличии сложного перекрестного взаимодействия между сигнальными каскадами РЭ и HER2 в опухолях, позитивных по обоим маркерам [30,42]. Так, активация сигнального каскада HER2 приводит к снижению активности РЭ за счет влияния на локализацию FOXO3A через активацию PI3K и увеличение активности NFκB через MAPK, что приводит к невысокой эффективности эндокринотерапии в группе позитивных опухолей [53,61]. При этом при инактивации HER2 происходит компенсаторная реактивация сигнального каскада РЭ, что может отчасти определять резистентность к анти-HER2 терапии [41]. Тем не менее, логичное предположение о целесообразности лечения таких пациентов при помощи одновременного использования эндокринотерапии и анти-HER2 препаратов не нашло подтверждения в проведенных клинических исследованиях [42]. На этом фоне значительно более низкая частота полных патоморфологических регрессов на фоне терапии цитостатиками в комбинации с анти-HER2 препаратами в группе РЭ+ HER2+ опухолей относительно РЭ негативных HER2-положительных опухолей говорит о наличии механизмов резистентности не только к таргетным препаратам (эндокринотерапия, анти-HER2 терапия), но и к стандартным цитостатическим средствам [10].

Заключение

Таким образом, можно предположить, что описанная группа опухолей молочной железы является принципиально гетерогенной с точки зрения чувствительности к эндокрино- и цитостатической

терапии. Больные с быстро прогрессирующими опухолями, течение которых сопровождается поражением внутренних органов, по-видимому, должны получать цитотоксическую терапию в комбинации с антиHER2 препаратами. При этом низкоквалифицированные опухоли с высоким уровнем экспрессии РЭ могут быть более чувствительны к комбинации эндокринотерапии и антиHER2 препаратов.

Сказанное выше предполагает большое значение дополнительного изучения молекулярно-генетических особенностей, которые, возможно, позволят более четко определять чувствительность к различным видам терапии.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение № 8294 от 10 августа 2012 г.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х., Давыдов М.И. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас: изд. 2-е дополн. с переводом на англ. яз. - М.: МИА, 2011. - С. 193: ил.
2. Andrulis I.L., Bull S.B., Blackstein M.E et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. // J Clin Oncol. - 1998. - Vol. 16(4). - P. 1340-1349.
3. Badve S., Nakshatri H. Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications // J Clin Pathol. - 2009. - Vol. 62(1). - P. 6-12.
4. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H., et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // Lancet. - 2012. - Vol. 379(9816). - P. 633-640.
5. Benz C.C., Scott G.K., Sarup J.C. et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu // Breast Cancer Res Treat. - 1992. - Vol. 24(2). - P. 85-95.
6. Berns E.M., Foekens J.A., van Staveren I.L., et al. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment // Gene. - 1995. - Vol. 159(1). - P. 11-18.
7. Bhargava R., Dabbs D.J., Beriwal S., et al. Semiquantitative hormone receptor level influences response to trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // Mod Pathol. - 2011. - Vol. 24(3). - P. 367-374.
8. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K., et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies // PLoS Med. - 2010. - Vol. 7(5). - P. 1000-1279.
9. Burstein H.J., Harris L.N., Marcom P.K. et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm // J Clin Oncol. - 2003. - Vol. 21(15). - P. 2889-2895.
10. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L., et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes // Clin Cancer Res. - 2007. - Vol. 13(8). - P. 2329-2334.
11. Charpin C., Garcia S., Bouvier C., et al. c-erbB-2 oncoprotein detected by automated quantitative immunocytochemistry in breast carcinomas correlates with patients' overall and disease-free survival // Br J Cancer. - 1997. - Vol. 75(11). - P. 1667-1673.
12. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J Natl Cancer Inst. - 2009. - Vol. 101(10). - P. 736-750.
13. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D., et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J Natl Cancer Inst. - 2009. - Vol. 101(10). - P. 736-750.
14. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C., et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype // Clin Cancer Res. - 2008. - Vol. 14(5). - P. 1368-1376.
15. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours // Nature. - 2012. - Vol. 490(7418). - P. 61-70.
16. Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.C., et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene // Science. - 1985. - Vol. 230(4730). - P. 1132-1139.
17. De Laurentiis M., Arpino G., Massarelli E., et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer // Clin Cancer Res. - 2005. - Vol. 11(13). - P. 4741-4748.
18. Dowsett M. Estrogen receptor: methodology matters // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 24(36). - P. 5626-5628.
19. Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer a study from the IM-PACT trialists // J Clin Oncol. - 2005. - Vol. 23(11). - P. 2477-2492.
20. Elledge R.M., Green S., Pugh R., et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study // Int J Cancer. - 2000. - Vol. 89(2). - P. 111-117.
21. Ellis M.J., Tao Y., Young O., et al. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 24(19). - P. 3019-3025.
22. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. - 2012. - Vol. 13(1). - P. 25-32.

23. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 // *Ann Oncol.* - 2009. - Vol. 20(8). - P. 1319-1329.
24. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A., et al. Pre-operative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study // *J Clin Oncol.* - 2012. - Vol. 30(16). - P. 1989-1995.
25. Gutierrez M.C., Detre S., Johnston S., et al. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 23(11). - P. 2469-2476.
26. Harvey J.M., Clark G.M., Osborne C.K., Allred D.C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer // *J Clin Oncol.* - 1999. - Vol. 17(5). - P. 1474-1481.
27. Houston S.J., Plunkett T.A., Barnes D.M., et al. Overexpression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer // *Br J Cancer.* - 1999. - Vol. 79(7-8). - P. 1220-1226.
28. Hudis C.A. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice // *N Engl J Med.* - 2007. - Vol. 357(1). - P. 39-51.
29. Jensen E.V., Desombre E.R., Hurst D.J., et al. Estrogen-receptor interactions in target tissues // *Arch Anat Microsc Morphol Exp.* - 1967. - Vol. 56(3). - P. 547-569.
30. Johnston S.R. Combinations of endocrine and biological agents: present status of therapeutic and presurgical investigations // *Clin Cancer Res.* - 2005. - Vol. 11(2 Pt 2). - P. 889-899.
31. Johnston S.R., Dowsett M. Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory // *Nat Rev Cancer.* - 2003. - Vol. 3(11). - P. 821-831.
32. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R., et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study // *J Clin Oncol.* - 2009. - Vol. 27(33). - P. 5529-5537.
33. Konecny G., Pauletti G., Pegram M., et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* - 2003. - Vol. 95(2). - P. 142-153.
34. Kurokawa H., Arteaga C.L. Inhibition of erbB receptor (HER) tyrosine kinases as a strategy to abrogate antiestrogen resistance in human breast cancer // *Clin Cancer Res.* - 2001. - Vol. 7(12 Suppl). - P. 4436-4442.
35. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2008. - Vol. 26(8). - P. 1275-1281.
36. Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., et al. Elevated serum Her-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2002. - Vol. 20(6). - P. 1467-1472.
37. Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen // *J Clin Oncol.* - 2003. - Vol. 21(10). - P. 1967-1972.
38. Long B.J., Jelovac D., Thiantanawat A., Brodie A.M. The effect of second-line antiestrogen therapy on breast tumor growth after first-line treatment with the aromatase inhibitor letrozole: long-term studies using the intratumoral aromatase postmenopausal breast cancer model // *Clin Cancer Res.* - 2002. - Vol. 8(7). - P. 2378-2388.
39. Marcom P.K., Isaacs C., Harris L., et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers // *Breast Cancer Res Treat.* - 2007. - Vol. 102(1). - P. 43-49.
40. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D., Snyder R. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 23(19). - P. 4265-4274.
41. Mittendorf E.A., Wu Y., Scaltriti M., et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes // *Clin Cancer Res.* - 2009. - Vol. 15(23). - P. 7381-7388.
42. Nahta R., O'Regan R.M. Therapeutic implications of estrogen receptor signaling in HER2-positive breast cancers // *Breast Cancer Res Treat.* - 2012. - Vol. 135(1). - P. 39-48.
43. Nahta R., O'Regan R.M. Therapeutic implications of estrogen receptor signaling in HER2-positive breast cancers // *Breast Cancer Res Treat.* - 2012. - Vol. 135(1). - P. 39-48.
44. O'Malley F.P., Saad Z., Kerkvliet N. et al. The predictive power of semiquantitative immunohistochemical assessment of p53 and c-erb B-2 in lymph node-negative breast cancer // *Hum Pathol.* - 1996. - Vol. 27(9). - P. 955-963.
45. Osborne C.K. Tamoxifen in the treatment of breast cancer // *N Engl J Med.* - 1998. - Vol. 339 (22). - P. 1609-1618.
46. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* - 2000. - Vol. 406(6797). - P. 747-752.
47. Pietras R.J., Arboleda J., Reese D.M., et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells // *Oncogene.* - 1995. - Vol. 10(12). - P. 2435-2446.
48. Press M.F., Bernstein L., Thomas P.A., et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas // *J Clin Oncol.* - 1997. - Vol. 15(8). - P. 2894-2904.
49. Press M.F., Pike M.C., Chazin V.R., et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct

tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease // *Cancer Res.* - 1993. - Vol. 53(20). - P. 4960-4970.

50. Ravdin P.M., Green S., Dorr T.M., et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study // *J Clin Oncol.* - 1992. - Vol. 10(8). - P. 1284-1291.

51. Rimawi M.F., Mayer I.A., Forero A., et al. Multi-center phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006 // *J Clin Oncol.* - 2013. - Vol. 31(14). - P. 1726-1731.

52. Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L., et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2006. - Vol. 24(18). - P. 2786-2792.

53. Sabnis G., Schayowitz A., Goloubeva O. et al. Trastuzumab reverses letrozole resistance and amplifies the sensitivity of breast cancer cells to estrogen // *Cancer Res.* - 2009. - Vol. 69(4). - P. 1416-1428.

54. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Ann Oncol.* - 2013.

55. Schnitt S.J. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy // *Mod Pathol.* - 2010. - Vol. 23. - Suppl 2. - P. 60-64.

56. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* - 2013.

57. Shou J., Massarweh S., Osborne C.K. et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive

breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* - 2004. - Vol. 96(12). - P. 926-935.

58. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. // *CA Cancer J Clin.* - 2013. - Vol. 63(1). - P. 11-30.

59. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N Engl J Med.* - 2001. - Vol. 344(11). - P. 783-792.

60. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J., et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2003. - Vol. 100(14). - P. 8418-8423.

61. Stoica A., Saceda M., Doraiswamy V.L. et al. Regulation of estrogen receptor- α gene expression by epidermal growth factor // *J Endocrinol.* - 2000. - Vol. 165(2). - P. 371-378.

62. Untch M., Fasching P.A., Konecny G.E., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups // *J Clin Oncol.* - 2011. - Vol. 29(25). - P. 3351-3357.

63. Untch M., Loibl S., Bischoff J. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* - 2012. - Vol. 13(2). - P. 135-144.

64. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D., et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2002. - Vol. 20(3). - P. 719-726.

65. Vu T., Claret F.X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer // *Front Oncol.* - 2012. - Vol. 2. - P. 62.

66. Wolff A.C., Dowsett M. Estrogen receptor: a never ending story? // *J Clin Oncol.* - 2011. - Vol. 29(22). - P. 2955-2958.

67. Wright C., Nicholson S., Angus B., et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer // *Br J Cancer.* - 1992. - Vol. 65(1). - P. 118-121.