

O'ZBEKISTON

*tibbiyot*

JURNALI



*Медицинский*  
ЖУРНАЛ  
УЗБЕКИСТАНА

№2  
2017

## МУНДАРИЖА

### SHARHLAR

#### ОБЗОРЫ

- Х.П.Камилов, А.А.Кадырбаева, Г.Р.Хомидова, Э.Камилов* ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА..... 52
- А.А.Абдувалиев, Э.З.Хакимов, А.Х.Рахманов, Ф.Ванг* ЛЕЧЕНИЕ ЭСТРОГЕН-НЕГАТИВНЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 59
- Г.С.Рахимбаева, З.А.Акбарходжаева* СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ..... 66
- Ж.А.Ризаев, А.Г.Гадаев, Ж.У.Абдувакилов* НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК..... 70
- Ф.Р.Умарходжаев* КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОРСЕТОТЕРАПИИ..... 74

### EKSPERIMENTAL TADQIQOTLAR

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Р.А.Сабирова, Д.Х.Турсунов, Л.Ж.Курбанова* ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АДИПОНЕКТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ..... 79
- А.Ю.Юлдашев, З.Т.Махмудова, Т.А.Юлдашев* МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИНФУЗИИ СУКЦИНАСОЛА ПОСЛЕ ОСТРОЙ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА..... 82
- У.Т.Нугманова* СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ФУНДАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ АЦИДОЗЕ ..... 86
- Р.Р.Шаропов, К.Н.Валиева, Г.Р.Зуфаров, Х.А.Расулов* ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОЛЛАПАН-ГЕЛЯ У КРОЛИКОВ ..... 88
- Б.А.Исмаилов, О.В.Ким, Р.А.Садыков, М.М.Алимов, Б.М.Мирзаахмедов* ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ИМПЛАНТАТА ГЕПРОЦЕЛ..... 94
- Ш.Н.Ибрагимов, Э.М.Еникеева, Н.А.Агзамова, Т.М.Фузаилова, Б.Б.Усманов, К.Нарзикулова* ИЗУЧЕНИЕ РЕЖИМОВ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРА КОЛХАМИНОЛ (К-19) ПЕРЕД ОБЛУЧЕНИЕМ НА КРЫСАХ С КАРЦИНОСАРКОМОЙ УОКЕРА..... 99

after myocardial infarction via modulation of microvascular endothelial cell survival and function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010; 30 (11): 2128-2135. 40. Jeon S.H., Jeon E.H., Lee J.Y., Kim Y.S., Yoon H.J., Hong S.P., Lee J.H. The potential of interleukin 12 receptor beta 2 (IL12RB2) and tumor necrosis factor receptor superfamily member 8 (TNFRSF8) gene as diagnostic biomarkers of oral lichen planus (OLP). *J Int Oral Health*. 2015; 7 (3): 59-63. 41. Khudhur A.S., Di Zenzo G., Carozzo M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014; 14 (2): 169-184. 42. Kiseleva E., Kirillin M., Feldchtein F., Vitkin A. Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies in vivo with cross-polarization optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2015; 6 (4): 1464-1476. 43. Mattila R., Alanen K., Syrjnen S. Immunohistochemical study on topoisomerase II alpha, Ki-67 and cytokeratin-19 in oral lichen planus lesions. *Arch Dermatol Res*. 2007; 298: 381-388. 44. Mohamadi Hasel K., Besharat M.A., Abdolhosseini A., Alaei Nasab S., Niknam S. Relationships of personality factors to perceived stress, depression, and oral Lichen Planus severity. *Int J Behav Med*. 2012; 1-7. 45. Parveen S., Ahmed S. A., Tanveer S. Study on Orientation of Collagen Fibres in Oral Submucous Fibrosis. *Int J Sci Res Pubs*. 2013; 3: 1-4. 46. Pereira Tdos S., Silva Alves J.de F., Gomes C.C., Rocha do Nascimento A., Stojanoff M.A., Gomez R.S. Kinetics of oral colonization by *Candida* spp. during topical corticotherapy for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2014; 43 (8): 570-575. 47. Renuka Verma, Anil Singh, Manjunath Badni, Akhilesh Chandra, Shalini Gupta, Ruchita Verma. Evaluation of exfoliative cytology in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions: A cytomorphometric analysis. *Dent Res J. (Isfahan)*. 2015; 12 (1): 83-88. 48. Rubsam K.; Schroll A., Weisenseel P., Multhaupt S., Ruzicka T., Prinz J.C. Lichen Planus and hepatitis virus infections: causal association? *J der Deutsch Dermatol Gesellschaft*. 2011; 9 (6): 464-468. 49. Ryan K.I., Hegarty A.M., Hodgson T. Aetiology, diagnosis and treatment of oral lichen planus. *B J Hosp Med*. 2014; 75 (9): 492-496. 50. Sin B., Miller M., Chew E. Hydrochlorothiazide Induced Lichen Planus in the Emergency Department: A Case Report. *J Pharm Pract*. 2016; Feb 9. pii: 0897190016630879. [Epub ahead of print]. 51. Sladkova N., Kiseleva E., Robakidze N., Balalaeva I., Karabut M., Gubarkova E., Feldchtein F. Evaluation of oral mucosa collagen condition with cross-polarization optical coherence tomography. *J Biophotonics*. 2013; 6 (4): 321-329. 52. Song J., Zhang Z., Ji X., Su S., Liu X., Xu S., Han Y., Mu D., Liu H. Lack of evidence of hepatitis in patients with oral lichen planus in China: A case control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; Jan. [Epub ahead of print]. 53. Syrjnen S., Lodi G., von Bultzingslöwen I. et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Diseases*. 2011; 17 (1): 58-72. 54. Timoshin S.S., Fleishman M.Yu., Zagorodnyaya E.B., Oskolskii G.I., Zagorodnii A.S., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M. Pathomorphological and immunohistochemical analysis of proliferative activity of the buccal mucosal epithelium in lichen planus. *Bull. Exper Biol Med*. 2012; 154 (2): 283-286. 55. Torres J., Romero A.G., Zuberan S. Lichen planuspigmentosus in patients with endocrinopathies and hepatitis C. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 4: 139. 56. Wang X., Tang G., Sun H. Effect of Hypoxia on the proliferation and expressions of hypoxia-inducible factor -16, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in keratinocytes obtained from oral lichen planus lesions. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2015; 50 (2): 89-94.

*А.А.Абдувалиев, З.З.Хакимов, А.Х.Рахманов, Ф.Ванг*

## ЛЕЧЕНИЕ ЭСТРОГЕН-НЕГАТИВНЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ<sup>1</sup>

*Ташкентская медицинская академия<sup>1,2,3</sup>*

*Институт биологии Чэнду Китайской академии наук<sup>4</sup>*

Микрочипирование ДНК опухолевых клеток рака молочной железы (РМЖ) позволило выделить несколько генетически различных форм этого заболевания. Данная молекулярно-генетическая классификация стала активно использоваться в клинике с целью индивидуализации лечебных подходов и изучения новых методов лечения. Согласно молекулярно-генетической классификации выделяются следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [21]: люминальный А ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(-); люминальный В: ER(+)/ и/или PgR(+)/HER-2/neu(+); HER-2/neu(+): ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(+); базальноподобный: ER(-)/PgRQ/HER-2/neuQ

Базальноподобный РМЖ или, как его упрощенно называют, РМЖ с тройным негативным фенотипом («тройной негативный») выделяют в

связи с агрессивным течением и отсутствием в большинстве случаев привычных для этого заболевания терапевтических мишеней - рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR) и HER-2/neu [24]. Частота тройного негативного фенотипа составляет 10-24%. Формально тройным негативным фенотипом, кроме базальноподобного рака, который по гистологическому строению в большинстве случаев принадлежит к низкодифференцированному протоковому раку, обладает ряд редких опухолей молочной железы с более благоприятным прогнозом [5]. К ним относятся медуллярный, метапластический, аденокистозный рак и другие. Молекулярно-генетический анализ свидетельствует о том, что только 70% опухолей молочных желез с тройным негативным фенотипом являются истинно базальноподобными, в то время как остальные 30% представляют собой другие биологически различные молекуляр-

ные подтипы. Выделение нового молекулярно-генетического подтипа – клаудин-подобного рака (claudin-like), также обладающего тройным негативным фенотипом, подтверждает гетерогенность данной группы больных [23].

Общая тенденция в развитии лекарственной терапии опухолей на современном этапе – это стремление к максимально возможной индивидуализации.

Гистогенетически базальноподобный РМЖ связан с базальным эпителием, который в ткани здоровой молочной железы составляет наружный, прилежащий к базальной мембране слой, выстилающий протоки и дольки. Это морфологически и иммунофенотипически гетерогенная популяция, имеющая черты эпителиальных и гладкомышечных клеток, что нашло отражение в их названии – миоэпителиальные. Для этих клеток, помимо прочих маркеров, характерна экспрессия высокомолекулярных базальных цитокератинов (CK5/6, CK14, CK17), EGFR (HER1), p-кадхерина, CAV1 и CAV2. В клетках базальноподобного РМЖ также определяется экспрессия генов, характерных для базальных/миоэпителиальных клеток. Многие продукты этих генов выполняют структурную роль, участвуют в пролиферации клеток, угнетении апоптоза, миграции и/или инвазии, то есть, в процессах, свойственных раку [9]. Вместе с тем экспрессия ER, ER-зависимых и других генов, характерных для люминальных эпителиальных клеток нормальной ткани молочной железы, а также генов ампликона HER-2 в базальноподобных опухолях минимальна. Таким образом, в основе агрессивного фенотипа базальноподобных опухолей лежит соответствующий генотип, свидетельствующий о происхождении из наименее дифференцированных (возможно даже, стволовых) клеток.

Большинство базальноклеточных раков обладают тройным негативным фенотипом, однако, 5% этих опухолей экспрессируют ER и PgR, а 6-12% HER-2/neu. Базальноподобный рак имеет и другие сходства с тройным негативным фенотипом. И те и другие, как правило, относятся к протоковой аденокарциноме с высокой метастатической активностью, низкой степенью дифференцировки (степень 3), высоким митотическим потенциалом, наличием центрального некроза или фиброза и лимфоцитарной инфильтрации [9, 24].

Некоторые из ранее перечисленных свойств базальноклеточного рака, включая отсутствие рецепторов стероидных гормонов и HER-2, низкую степень дифференцировки, лимфоцитарную ин-

фильтрацию опухолевой ткани, мутацию TP53, экспрессию EGFR, характерны для наследственного РМЖ, ассоциированного с мутацией BRCA1 [12]. Наличие базальноподобного рака у больной моложе 50 лет повышает шанс обнаружения мутации BRCA1 в 10 раз. Несмотря на то, что в большинстве случаев базальноподобный рак носит спорадический характер, сходство молекулярно-генетических особенностей может свидетельствовать об общности патогенеза этих двух вариантов заболевания. Действительно, при базальноподобном РМЖ отмечается дефицит продукции гена BRCA1 вследствие потери гетерозиготности, гипометилирования промотера гена или продукции белка ID4, негативного регулятора гена BRCA1 [31]. Дисфункция BRCA1 приводит к нарушению репарации ДНК, в частности, дефектам починки двухцепочечных разрывов ДНК, что обуславливает генетическую нестабильность опухолевых клеток, в том числе, высокую частоту дупликаций и делеций ДНК преимущественно низкого уровня [4].

В настоящее время диагностировать базальноподобный РМЖ можно с помощью микрочипирования генома. Однако этот метод еще долгое время будет недоступен в рутинной практике. В клинической практике сегодня доступно определение тройного негативного фенотипа. Однако следует иметь в виду, что, с одной стороны, базальноподобный РМЖ не всегда характеризуется отсутствием ER, PgR и HER-2/neu, а с другой стороны, не всякий рак с тройным негативным фенотипом является базальноподобным. Прибавим сюда известную частоту ложноотрицательных заключений при определении рецепторного статуса с помощью иммуногистохимического метода, и станет очевидным, что тройной негативный фенотип – это лишь суррогатный маркер, не обладающий высокой точностью, который в идеале не должен использоваться для определения базальноподобного варианта в клинических исследованиях. Между тем, именно такой подход применяется пока в большинстве проводящихся в настоящее время научных изысканий. Поиск надежных биомаркеров базальноподобного рака продолжается. В качестве основных характеристик, помимо отсутствия экспрессии ER и HER-2/neu, предлагаются EGFR, CK5/6, CK8/18, виментин, ламинин, c-KIT, p63, нестин, остеонектин, кавеолин-1, NGFR [5,24,26], однако единый диагностический стандарт пока не разработан.

Базальноподобный вариант РМЖ составляет 15-20% всех случаев РМЖ и чаще встречается

ся среди лиц молодого возраста. Гистологически в большинстве случаев он представлен протоковым вариантом, реже – смешанным тубулярным, метапластическим или медулярным. Характерны низкая степень дифференцировки, выраженный клеточный полиморфизм, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, отсутствие образования микротрубочек, высокий митотический индекс, большое количество клеток в состоянии апоптоза, скудное содержание стромы, центральные или угревидные некрозы, четкие границы инвазии. Отличительной особенностью базальноподобных опухолей является также высокая пролиферативная активность и связанная с этим большая скорость роста, чем объясняется неэффективность маммографического скрининга: базальноподобные опухоли успевают развиваться в промежутке между ежегодными плановыми маммографиями [9,24].

Несмотря на отсутствие стандартного метода определения базальноподобных опухолей и обусловленные этим различия в их процентном содержании в различных исследованиях, большинство авторов сообщают о крайне неблагоприятном прогнозе. Базальноподобный рак отличают агрессивное течение, раннее появление метастазов в регионарных лимфоузлах и внутренних органах и, как следствие, высокая смертность, причем при раннем раке это справедливо для всей популяции больных, как с наличием, так и отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах. Базальноподобные опухоли имеют и особенности метастазирования: чаще в процесс вовлекаются головной мозг и легкие, реже – кости и печень, что может свидетельствовать о специфических механизмах диссеминации. В то же время органосохраняющие операции не сопровождаются большей частотой местных рецидивов, что, с одной стороны, объясняется четкими границами инвазии, а с другой стороны, диктует необходимость поиска более действенных методов системной терапии, поскольку расширение объема хирургического вмешательства вряд ли может привести в данном случае к улучшению результатов лечения [9].

Неблагоприятное течение тройного негативного и базальноподобного вариантов РМЖ подчеркивает необходимость разработки эффективных методов системной терапии. В связи с отсутствием экспрессии ER, PgR и HER-2/neu и в силу этого неэффективностью адресной гормонотерапии и анти-HER-2 терапии основным методом лечения таких больных является химиотера-

пия. В настоящее время не существует особых режимов, рекомендуемых для этой категории больных. Большинство исследований, на которых базируется представление о чувствительности данной опухоли к химиопрепаратам, являются ретроспективными, не обладают достаточной статистической мощностью, не имеют групп контроля и зачастую представляют противоречивые результаты.

В исследованиях по предоперационной терапии было показано, что базальноподобные опухоли высоко чувствительны к химиотерапии. В исследовании L.A.Carey et al. при использовании режима AC (доксорубин, циклофосфан) в качестве предоперационной терапии у 107 больных полный морфологический регресс достигнут у 36% больных с HER2(+)/ER(-) подтипом, у 27% больных с базальноподобными опухолями и лишь у 7% больных с люминальными опухолями. Однако, несмотря на первичную чувствительность к химиотерапии, выживаемость больных с базальноподобными опухолями была значительно хуже, чем при люминальных опухолях. Особенно высокий риск рецидива имели больные с остаточной после химиотерапии опухолью [2]. Сходные результаты были получены в исследовании C.Liedtke et al. Ретроспективный анализ включил 1118 больных с I-III стадиями РМЖ, получивших предоперационную химиотерапию. Полный морфологический регресс чаще наблюдался при тройном негативном фенотипе, чем при других подтипах (22 и 11% соответственно). Несмотря на это, безрецидивная и общая выживаемость больных с тройным негативным фенотипом была статистически значительно хуже, чем при других подтипах. Однако было замечено, что при достижении полного морфологического регресса выживаемость больных с тройным негативным фенотипом не отличалась от таковой в группе больных с другими подтипами. Наличие же остаточной опухоли значительно ухудшало прогноз по сравнению с небазальноподобными вариантами [16].

Наиболее высокая частота полных морфологических регрессов наблюдалась при назначении антрациклинов и таксанов [29]. Так, при проведении четырех курсов химиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) и после 12 еженедельных введений паклитаксела полные морфологические регрессы достигались с одинаковой частотой (45%) при базальноподобных и HER-2-позитивных опухолях. При люминальном подтипе частота полных регрес-

сов составила всего 6% [25]. В другом исследовании по предоперационной химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов при местно-распространенном раке молочной железы наибольшая частота полных патоморфологических регрессов также отмечалась у больных с базальноподобными опухолями при сравнении с HER-2-позитивными и гормонозависимыми (58,3, 32 и 5,4% соответственно). Интересно, что безрецидивная выживаемость между тремя группами при этом не различалась [15].

С учетом высокого пролиферативного потенциала базальноподобных опухолей перспективным представляется изучение интенсифицированных (главным образом, за счет сокращения интервалов между курсами, т. е. «уплотнения» дозы) режимов химиотерапии. В качестве примера можно привести опыт использования в адьювантной терапии еженедельного введения паклитаксела, позволившего на 40% снизить риск рецидива на протяжении 5 лет наблюдения у больных с отрицательными по ER/PgR (в том числе, с тройными отрицательными) опухолями; аналогичный показатель для больных с гормонозависимыми опухолями составил всего 20% [28]. В другом исследовании оценивалась эффективность адьювантной химиотерапии доксорубицином, циклофосфаном и паклитакселом в стандартном режиме (каждые 3 нед.) в сравнении с дозоинтенсивным (каждые 2 нед.) режимом у больных с отрицательными ER, включая тройной негативный фенотип. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемости больных, получавших дозоинтенсивный режим, составили 70 и 75% соответственно, в то время как при использовании стандартного режима аналогичные показатели равнялись 63 и 68% [6]. В рамках исследования III фазы при использовании еженедельных введений доксорубицина в сочетании с постоянным пероральным приемом циклофосфана удалось достичь полных морфологических регрессов у 43% больных в сравнении с 26% больных, получавших стандартный режим AC [8].

Биологическое сходство базальноподобного и BRCA1-ассоциированного РМЖ дают основание использовать аналогичные лечебные подходы, в частности направленные на поломки пути BRCA1. Например, известно, что при дефектах репарации ДНК, характерных для BRCA1-ассоциированного рака, более эффективны цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, а именно производные платины. Так, предоперационная терапия

цисплатином в монорежиме позволила достичь полных морфологических регрессов у 23% больных с тройными негативными опухолями [13]. T. Byrski et al. сообщают о достижении полных морфологических регрессов у 9 из 10 больных с мутацией BRCA1 при неоадьювантной химиотерапии цисплатином. У всех, кроме одной больной, опухоли имели тройной негативный фенотип [1]. В исследовании R. Torrisi с участием больных местно-распространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом частота общих ответов составила 86%, а полных морфологических регрессов – 40% при проведении четырех курсов предоперационной химиотерапии эпирубицином, цисплатином и 5-фторурацилом с последующим назначением трех курсов лечения паклитакселом еженедельно [30]. Имеются данные об эффективности цисплатина и у диссеминированных больных. Так, среди 106 больных метастатическим РМЖ (34% – с тройным негативным фенотипом) при лечении производными платины частота объективных эффектов составила 39%, при этом контроль болезни был достигнут у 67% больных с тройными негативными опухолями и другими фенотипами [32]. В настоящее время проводится исследование III фазы, сравнивающее эффективность карбоплатина и доцетаксела у больных местно-распространенным и метастатическим РМЖ с тройным негативным фенотипом.

Эпотилоны представляют новый класс агентов, связывающихся с в-тубулином, что вызывает стабилизацию микротрубочек и арест клеточного цикла в G2/M фазе. Иксабепилон, полусинтетический аналог эпотилона В, в настоящее время рекомендован в монорежиме для лечения больных РМЖ, резистентных к антрациклинам, таксанам и капецитабину, а в комбинации с капецитабином – для лечения антрациклин- и таксан-резистентных опухолей. В исследовании III фазы изучалась эффективность капецитабина с иксабепилоном в сравнении с капецитабином в монорежиме. В подгруппе больных тройным негативным РМЖ комбинированный режим продемонстрировал более высокую частоту объективных эффектов (31% и 15%) и медиану продолжительности жизни без прогрессирования (4,2 и 1,7 месяцев) [24]. Назначение иксабепилона предоперационно позволило у 26% больных с тройным негативным фенотипом получить морфологически подтвержденную полную регрессию опухоли [22]. Следствием столь обнадеживающих результатов стало проведение рандомизированного исследования, в котором больные РМЖ с тройным

негативным фенотипом получают 3 курса лечения комбинацией CEF (циклофосфамид, эпирубицин, 5-фторурацил), а затем 3 курса химиотерапии доцетакселом или иксабепилоном.

Новым классом препаратов, активных при дефектах репарации ДНК, опосредованных дисфункцией BRCA1, являются ингибиторы PARP, поли(Р-рибоза) полимеразы. PARP активирует восстановление разрывов цепи ДНК, предотвращая, таким образом, повреждение ДНК в опухолевых клетках, и является возможной терапевтической мишенью при BRCA-ассоциированном РМЖ. Ингибирование PARP предотвращает активацию ферментов репарации ДНК и приводит к нарушению восстановления разрывов цепи ДНК. В результате накопления таких разрывов происходит арест репликации ДНК и формируются разрывы двухцепочечной ДНК, что в итоге ведет к генетической нестабильности и гибели опухолевой клетки. Учитывая сходство на молекулярном уровне BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака, последний также может быть высоко чувствительным к ингибиторам PARP, о чем свидетельствуют доклинические исследования [10]. Обнадешивающие результаты получены и в первых клинических исследованиях. Так в исследовании II фазы изучалась активность одного из ингибиторов PARP (BSI-201) в комбинации с гемцитабином и карбоплатином у больных тройным негативным РМЖ. По предварительным данным, добавление BSI-201 к химиотерапии привело к значительному улучшению контроля над болезнью (52 и 12%) и увеличению времени до прогрессирования (211 и 87 дней) и общей продолжительности жизни (254 и 169 дней) [19].

Отсутствие терапевтических мишеней (ER, PgR и HER-2/neu) для традиционно используемых при лечении РМЖ препаратов (средства эндокринотерапии, анти-HER-2 препараты) заставляет искать другие «таргетные» подходы при базальноподобных опухолях. В частности, более 60% базальноподобных опухолей характеризуются экспрессией EGFR, а в некоторых случаях имеет место амплификация гена EGFR. In vitro базальноподобные клеточные линии рака молочной железы оказались более чувствительными к ингибиторам EGFR [27]. Однако в клинических исследованиях ингибиторы EGFR агенты демонстрировали невысокую активность при этом варианте РМЖ. В частности, у ранее леченных больных метастатическим РМЖ с тройным негативным фенотипом эффективность цетуксимаба в монорежиме составила 6%, а в комбинации цетуксимаба с кар-

боплатином – 18% [3]. В другом исследовании II фазы добавление цетуксимаба к комбинации иринотекана с карбоплатином повысило частоту объективных эффектов у больных тройным негативным РМЖ с 30 до 49%. Безрецидивная и общая выживаемость не отличалась от общей группы [18]. В исследованиях с клеточными линиями тройного негативного РМЖ добавление гевитиниба усиливало противоопухолевую активность карбоплатина и доцетаксела [7].

Другой рецептор фактора роста – c-KIT, который экспрессирован в 30% базальноподобных опухолей, при некоторых формах рака успешно блокировался иматинибом [24]. Однако иматиниб не был эффективен у больных РМЖ, правда экспрессия c-KIT наблюдалась только в одном случае [17]. Дазатиниб также блокирует c-KIT наряду с SRC и bsl киназами. В доклинических исследованиях дазатиниб оказался высоко эффективным в отношении клеточных линий базальноподобного РМЖ [11]. Ожидаются результаты исследования II фазы по изучению активности этого препарата у больных тройным негативным РМЖ.

Другим направлением таргетной терапии при базальноподобном РМЖ может быть использование антиангиогенных механизмов. В исследовании E2100 сравнивалась эффективность паклитаксела в монотерапии и паклитаксела в комбинации с бевацизумабом в первой линии терапии диссеминированного РМЖ. Общим итогом этой работы была демонстрация более высокой эффективности комбинированного (с бевацизумабом) режима. При подгрупповом анализе оказалось, что снижение риска прогрессирования было наиболее выраженным в группах с ER(+)^gR(+) и ERQ^gRQ. Учитывая, что около 90% больных, включенных в исследование, не имели гиперэкспрессии HER-2/neu, группу больных с обоими отрицательными гормональными рецепторами можно рассматривать как группу с тройным негативным раком. В этой когорте больных продолжительность жизни без прогрессирования при лечении паклитакселом в комбинации с бевацизумабом составила 10,6 месяцев по сравнению с 5,3 месяцев при назначении паклитаксела в монорежиме [20]. В исследовании R.Greil et al. бевацизумаб назначался предоперационно в комбинации с доцетакселом и капецитабином у больных местно-распространенным HER-2 негативным РМЖ. Частота полных морфологических регрессов составила 22% во всей группе и 67% – у больных тройным негативным раком [14]. В настоящее время изучается эффективность бевацизума-

ба в комбинации с различными цитостатиками, такими как паклитаксел и карбоплатин, у больных ранним и распространенным базальноподобным РМЖ.

У женщин в менопаузе интенсивность синтеза стероидов в яичниках снижается, и эстрогены в основном продуцируются в периферических тканях (жировой, мышечной, печени, надпочечниках), где стероидный продукт надпочечников андростендион превращается в эстрон и далее в эстрадиол [20]. Превращение андрогенов в эстрогены происходит под воздействием ферментного комплекса ароматазы, состоящего из гемопротейна цитохрома P-450 и флавопротеина. Наряду с действием в периферических тканях, ароматаза активна и в самой опухолевой ткани молочной железы, обеспечивая локальный источник эстрогенов, поэтому ингибирование этого фермента, вероятно, в большей степени может обеспечить «полную» блокаду эстрогенов, чем, например, хирургическое удаление эндокринных желез. Перспективным направлением эндокринотерапии больных РМЖ в менопаузе является использование ингибирующих и инактивирующих ароматазных агентов [21].

Вместе с тем, для пациенток в состоянии менопаузы существуют две главные стратегии, с помощью которых можно достичь блокады эстрогенов. Это, во-первых – использовать селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, которые препятствуют передаче сигнала гормона на уровне рецептора в клетках опухоли, во-вторых – блокировать синтез эстрогенов, которые у больных раком молочной железы содержатся как в жировой, мышечной, костной тканях, так и в самой опухоли. Блокада наиболее адресно достигается путем ингибирования последнего этапа в биосинтетической последовательности превращения андрогенов в эстрогены с помощью эстрогенсинтазы. Хотя антиэстрогенные лекарственные средства и ароматазные ингибирующие агенты обладают способностью снижать трофические эффекты эстрогенов и вызывать регрессию гормонозависимых форм рака, имеются существенные различия в механизмах их фармакологического действия, которые могут иметь важные биологические и клинические последствия [22].

Для лечения метастатического РМЖ в менопаузе широко используются ингибиторы ароматазы – нестероидные (обратимые) и стероидные (необратимые). Последние, вследствие производимой ими необратимой деструкции ферментного

комплекса, называют также инактиваторами ароматазы [23].

Все нестероидные ингибиторы ароматазы связываются с цитохромом P-450 (часть фермента ароматазы), вызывая его обратимое ингибирование. Неспецифичным нестероидным ингибитором цитохрома P-450 является аминоглутетимид, который ингибирует ряд ферментов, вовлеченных в синтез стероидов в надпочечниках. Кроме того, аминоглутетимид стимулирует экспрессию различных оксидаз, имеющих смешанную функцию, в связи с чем, повышается клиренс эстрогена сульфата.

В противоположность, стероидные ароматазные ингибиторы, ковалентно связываются с тем же участком фермента, что и нестероидные, вызывая специфическое и необратимое «суицидальное» ингибирование фермента. В результате замедляется процесс восстановления биохимических функций энзима.

В сравнении с антиэстрогенами, которые блокируют передачу сигнала через рецептор к гормону, ароматазные ингибиторы имеют следующие преимущества: у них отсутствуют агонистические свойства эстрогенов и они являются антагонистами явлений, не опосредованных гормональными рецепторами; они не влияют на действие экзогенных эстрогенов и эстрогеноподобных веществ.

Таким образом, общая тенденция в развитии лекарственной терапии опухолей на современном этапе – это стремление к максимально возможной индивидуализации. Выделение базальноподобного варианта рака молочной железы имеет в своей основе не только клинические признаки более агрессивной болезни, но и ряд морфологических и молекулярно-генетических особенностей, в частности, эстроген-негативную форму заболевания. С практической точки зрения это пока не нашло отражения в каких-либо специфических подходах к лечению, кроме очевидной целесообразности назначения таким больным эндокринной и анти-ИБК-2-терапии. Это заставляет интенсифицировать поиск новых агентов, способных эффективно подавлять рост раковых клеток молочной железы с эстроген-негативным фенотипом. Одним из таких подходов является использование лекарственных средств, полученных из природного сырья, способных ингибировать активность фермента ароматазы.



## Ўзбекистон

1. Abdel-Qadir H., Amir E., Fischer H.D. et al. The risk of myocardial infarction with aromatase inhibitors relative to tamoxifen in post-menopausal women with early stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016; 68: 11-21.
2. Alluri P.G., Larios J., Malik R., Rae J., Chinnaiyan A. Targeting Estrogen Receptor (ER) Mutations for Treatment of Endocrine Therapy Resistance in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 96 (2S): S53-S61.
3. Badowska-Kozakiewicz A., Sobol M., Patera J. Expression of Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  in Invasive Breast Cancer with Metastasis to Lymph Nodes: Correlation with Steroid Receptors, HER2 and EPO-R. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25 (4): 741-750.
4. Borrie A.E., Kim R.B. Molecular basis of aromatase inhibitor associated arthralgia: known and potential candidate genes and associated biomarkers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 20: 1-8.
5. Brauer E.R., Ganz P.A., Pieters H.C. «Winging It»: How Older Breast Cancer Survivors Persist With Aromatase Inhibitor Treatment. *J Oncol Pract*. 2016; pii: JOPR011767.
6. Brufsky A.M., Ormerod C., Bell Dickson R., Citron M.L. Understanding the Needs of Patients with Metastatic Breast Cancer: Results of the Make Your Dialogue Count Survey. *Breast J*. 2016; doi:10.1111/tbj.12675.
7. Carey L.A., Berry D.A., Cirincione C.T. et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (6): 542-549.
8. Carey L.A., Winer E.P. I-SPY 2--Toward More Rapid Progress in Breast Cancer Treatment. *N Engl J Med*. 2016; 375 (1): 83-84.
9. Cho E., Schwemm A.K., Rubinstein L.M. et al. Adjuvant Metronomic CMF in a Contemporary Breast Cancer Cohort: What's Old Is New. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15 (5): e277-e285.
10. Dickler M.N., Barry W.T., Cirincione C.T. et al. Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2016; 34 (22): 2602-2609.
11. Drew Y., Ledermann J., Hall G. et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer*. 2016; 114 (7): 723-730.
12. Finn R.S., Aleshin A., Slamon D.J. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016; 18 (1): 17-21.
13. Foulkes W.D., Knoppers B.M., Turnbull C. Population genetic testing for cancer susceptibility: founder mutations to genomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13 (1): 41-54.
14. Francis I.M., Alath P., George S.S. et al. Metastatic breast carcinoma in pleural fluid: Correlation of receptor and HER2 status with the primary carcinoma—a pilot study. *Diagn Cytopathol*. 2016; doi: 10.1002/dc.23607.
15. Gatz M.L., Carey L.A. Another Breast Cancer Entity Confirmed: Genomics of Invasive Lobular Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (16): 1838-1839.
16. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C. et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386 (9992): 433-443.
17. Gronwald J., Robidoux A., Kim-Sing C. et al. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 146 (2): 421-427.
18. Gulbahce H.E., Blair C.K., Sweeney C., Salama M.E. Quantification of Estrogen Receptor Expression in Normal Breast Tissue in Postmenopausal Women With Breast Cancer and Association With Tumor Subtypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016; 3: 24-28.
19. Ha N.H., Long J., Cai Q., Shu X.O., Hunter K.W. The Circadian Rhythm Gene *Ahr12* Is a Metastasis Susceptibility Gene for Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *PLoS Genet*. 2016; 12 (9): e1006267.
20. Hertz D.L., Henry N.L., Kidwell K.M. et al. ESR1 and PGR polymorphisms are associated with estrogen and progesterone receptor expression in breast tumors. *Physiol Genomics*. 2016; 48 (9): 688-698.
21. Hou J.P., Emad A., Pulco G.J., Ma J., Milenkovic O. A new correlation clustering method for cancer mutation analysis. *Bioinformatics*. 2016; pii: btw546.
22. Huzarski T., Byrski T., Gronwald J. et al. The impact of oophorectomy on survival after breast cancer in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 156 (2): 371-378.
23. Lee A.V. The Endocrine Society Centennial: 40 Years of Aromatase Inhibitors as Targeted Therapy for Breast Cancer. *Endocrinology*. 2016; 157 (10): 3697-3698.
24. Liedtke C., Thill M. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2016. *Breast Care (Basel)*. 2016; 11 (3): 204-214.
25. Modi S., Saura C., Henderson C. et al. A multicenter trial evaluating retaspimycin HCL (IPI-504) plus trastuzumab in patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 139 (1): 107-113.
26. O'Shaughnessy J., Campone M., Brain E. et al. Abiraterone acetate, exemestane or the combination in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27 (1): 106-113.
27. O'Shaughnessy J., McIntyre K., Schwartzberg L. et al. Impact of prior anthracycline or taxane use on eribulin effectiveness as first-line treatment for metastatic breast cancer: results from two phase 2, multicenter, single-arm studies. *Springerplus*. 2015; 4: 532-541.
28. Tamura K., Inoue K., Masuda N. et al. A randomized phase II study of nab-paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Sci*. 2017; doi: 10.1111/cas.13221.
29. Tirinca F., Inacio M., Timoteo T., Dinis R. Triple-negative breast cancer with brain metastasis in a pregnant woman. *BMI Case Rep*. 2017; pii: bcr2016218657.
30. Torrisi R., Garcia-Etienne C.A., Losurdo A. et al. Potential impact of the 70-gene signature in the choice of adjuvant systemic treatment for ER positive, HER2 negative tumors: a single institution experience. *Breast*. 2013; 22 (4): 419-424.
31. Xu J., Footman A., Qin Y. et al. BRCA1 Mutation Leads to Deregulated Ubc9 Levels which Triggers Proliferation and Migration of Patient-Derived High Grade Serous Ovarian Cancer and Triple Negative Breast Cancer Cells. // *Int J Chronic Dis Ther*. 2016; 2 (3): 31-38.
32. Yang Z., Liu Y., Shi C. et al. Suppression of PTEN/AKT signaling decreases the expression of TUBB3 and TOP2A with subsequent inhibition of cell growth and induction of apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells via ATP and caspase-3 signaling pathways. // *Oncol Rep*. 2017; 37 (2): 1011-1019.