

дит слияние газовых пузырьков и разрушение пены. Осаждение пены уменьшает общий объем газов, восстанавливает естественное всасывание через слизистую оболочку кишки, ускоряет транзит газов через кишечник и их экскрецию. Симетикон формирует защитную пленку, покрывающую слизистую оболочку ЖКТ, защищая ее от агрессивных факторов. В результате происходит уменьшение количества газа в кишечнике, снижение внутрипросветного давления, купирование болевого синдрома.

Наш опыт применения Метеоспазмилла позволяет рекомендовать этот препарат при всех формах метеоризма. Особенно он эффективен при функциональных заболеваниях.

Таким образом, к основным клиническим эффектам Метеоспазмилла можно отнести:

- устранение метеоризма — уменьшается вспенивание газов, улучшается их всасывание в кишечнике и облегчается кумулятивная экскреция (выведение);
- устранение абдоминальной боли — уменьшение висцеральной чувствительности пищеварительного тракта; спазмолитический эффект в отношении гладкой мускулатуры кишечника; снижение внутрипросветного давления в кишечнике;
- нормализацию стула — за счет регулирующего воздействия на моторику кишечника.

Показаниями к применению можно считать:

- метеоризм (все варианты);
- СРК — смешанный вариант (с диареей и метеоризмом);
- функциональные расстройства ЖКТ, проявляющиеся болями в животе, расстройством стула (запор, диарея), вздутием, отрыжкой, тошнотой;
- подготовку к рентгенологическому, ультразвуковому или эндоскопическому исследованию органов брюшной полости.

Рекомендуемая литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии. — М., 2000. — С. 1-7.
2. Hun L. Original research: *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS // *Postgraduate Medicine*. — 2009; 121 (2): 119-124.
3. Levine J. et al. Fecal hydrogen sulfide production in ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998; 83: 93.
4. Levitt M. et al. Evaluation of an extremely flatulent patient, case report and proposed diagnostic and therapeutic approach // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998; 93: 2276.
5. Levitt M. et al. The relation of passage of gas and abdominal bloating to colonic gas production // *Ann. Int. Med.* — 1996; 124: 422.
6. Levri K., Ketvertis K., Deramo M. et al. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? // *The Journal of Family Practice*. — 2005; 54: 613-620.
7. Serra J. et al. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans // *Gastroenterology* — 1998; 115: 542.
8. Suarez F. et al. An understanding of excessive intestinal gas // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2000; 2: 413.
9. Suarez F. et al. Failure of activated charcoal to reduce the release of gases produced by colonic flora // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999; 94: 208.
10. Suarez F. et al. Intestinal gas // *Clin. Perspect. Gastroenterol.* — 2000; 7-8: 209.

FLATULENCE: FROM PATHOGENESIS TO TREATMENT

Professor V. Makhov, MD; A. Sokolova
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The clinical manifestations, therapeutic efficiency, and prognosis directly depend on the etiology of flatulence. The diversity of causes of this syndrome underlies its etiological classification. By taking into account the role of intestinal gas collection and smooth muscle spasm, Meteospasmyl may be considered to be a pathogenetic treatment for flatulence.

Key words: flatulence, Meteospasmyl, irritable bowel syndrome, pathogenesis of flatulence, etiology of flatulence.

проблема

БАЗАЛЬНОПОДОБНЫЙ (ТРОЙНОЙ НЕГАТИВНЫЙ) РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ТЕЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

М. Стенина, доктор медицинских наук, **М. Фролова**, кандидат медицинских наук, **М. Скрыпникова**, **С. Тюляндин**, доктор медицинских наук, профессор,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
E-mail: mstenina@mail.ru

Базальноподобный вариант рака молочной железы — РМЖ (8–20% всех случаев РМЖ) характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Современные средства таргетной терапии (эндокринотерапия, анти-HER2-терапия) неэффективны у данной категории больных. Рассмотрены вопросы диагностики, патогенеза, в том числе взаимосвязь с мутацией BRCA1, а также возможные терапевтические подходы: использование ДНК-повреждающих агентов, ингибиторов EGFR, PARP, c-KIT, ангиогенеза, а также интенсифицированных режимов химиотерапии.

Ключевые слова: базальноподобный (тройной) негативный рак молочной железы, BRCA1, химиотерапия.

Базальноподобный рак молочной железы (РМЖ) или, как Бего упрощенно называют, РМЖ с тройным негативным фенотипом (тройной негативный) выделяют в связи с агрессивным течением и отсутствием в большинстве случаев привнесенных для РМЖ терапевтических мишеней — рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR) и HER-2/neu.

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 (СК5/6, СК14, СК17) и, как правило, отсутствие люминальных цитокератинов, антигена эпителиальной мембраны, десмина, ER и PgR [7].

В клетках базальноподобного РМЖ определяется также экспрессия генов, характерных для базальных (миоэпителиальных) клеток. Многие продукты этих генов выполняют структурную роль, участвуют в пролиферации клеток, угнетении апоптоза, миграции и(или) инвазии, т.е. в процессах, свойственных раку [7]. 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.

Исследование ДНК с помощью сравнительной геномной гибридизации на основе биочипов показало, что характерной чертой базальноподобных опухолей являются поломки сигнального пути BRCA1, а также выраженная генетическая нестабильность, в частности высокая частота дупликаций и делеций ДНК преимущественно низкого уровня, что может свидетельствовать о нарушении механизмов репарации ДНК [7].

В настоящее время отсутствует единое, принятое международным сообществом, определение базальноподобных опухолей. В большинстве случаев базальноподобные опухоли не экспрессируют ER, PgR и HER-2/neu, т.е. имеют тройной негативный фенотип. Основанный на этом диагностический подход был использован в ряде исследований при отборе больных; он удобен, поскольку определение ER/PgR и HER-2/neu — часть стандартного морфологического исследования опухолевой ткани. Однако следует иметь в виду, что, с одной стороны, базальноподобный РМЖ не всегда характеризуется отсутствием ER, PgR и HER-2/neu: в 15–45% случаев базальноподобного рака удавалось выявить экспрессию ER или HER-2/neu. С другой стороны, не всякий рак с тройным негативным фенотипом является базальноподобным. При изучении экспрессии РНК оказалось, что в число опухолей с тройным негативным фенотипом входят как базальноподобный рак, так и опухоли, ткань которых подобна ткани нормальной молочной железы [7]. Помимо этого, при определении рецепторного статуса иммуногистохимическим методом не исключены ложноотрицательные результаты. Таким образом, тройной негативный фенотип — это лишь суррогатный маркер, не обладающий высокой точностью, и в идеале он не должен использоваться для определения базальноподобного рака. Между тем именно такой подход применяется сегодня в большинстве клинических исследований.

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, с-KIT, p63, нестин, остеонектин, кавеолин-1, NGFR [7], однако единый диагностический стандарт не разработан. Экспрессия базальных цитокератинов является одним из наиболее характерных признаков базальноподобного рака и в отличие от ряда других маркеров независимо коррелирует с неблагоприятным прогнозом, что положено в основу современной так называемой молекулярной классификации, согласно которой выделяют следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к разным видам лекарственной терапии [6]:

- 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(-)/PgR(-)/HER-2/neu(-) и(или) CK5/6(+) и(или) EGFR(+).

На долю базальноподобного варианта приходится 8–20% всех случаев РМЖ, чаще он встречается 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 [7].

Несмотря на отсутствие стандартного метода определения базальноподобных опухолей и обусловленные этим различия в данных о их частоте, приводимых в разных исследованиях, большинство авторов сообщают о крайне неблагоприятном прогнозе. Базальноподобный рак отличается агрессивное течение, раннее появление метастазов в регионарных лимфатических узлах и внутренних органах и как следствие — высокая смертность, причем в случаях раннего рака это справедливо для всей популяции больных — как с наличием, так и с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах. 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 большой частотой местных рецидивов, что, с одной стороны, объясняется четкими границами инвазии, а с другой диктует необходимость поиска более действенных методов системной терапии, поскольку расширение объема хирургического вмешательства вряд ли может привести в данном случае к улучшению результатов лечения [7]. Справедливости ради следует сказать, что ряд авторов не обнаружили связи базальноподобного фенотипа с неблагоприятным прогнозом.

Большой интерес представляет связь базальноподобных опухолей с мутацией гена BRCA1. Эти 2 типа РМЖ имеют много общих генотипических и фенотипических черт. BRCA1-ассоциированный рак в большинстве случаев также не экспрессирует ER/PgR и HER-2/neu, имеет другие маркеры базальноподобных опухолей (p53, Р-кадгерин, EGFR, базальные цитокератины) и характеризуется неблагоприятным течением [7]. Сходство молекулярно-генетических особенностей может свидетельствовать об общности патогенеза, тем более что кластерный анализ показал: семейные опухоли у носителей BRCA1 могут быть отнесены к базальноподобным.

Выделение подгруппы базальноподобного рака важно с практической точки зрения. Как уже упоминалось, этот вариант РМЖ имеет наиболее неблагоприятное течение; между тем в арсенале практических онкологов пока нет не только надежных и доступных методов его диагностики, но и специальных подходов к терапии. Более того, в связи с отсутствием в большинстве случаев экспрессии ER, PgR и HER-2/neu возможности целенаправленной (или так называемой таргетной) терапии — гормонотерапия, анти-HER-2-терапия — минимальны. Поэтому сегодня основной метод лечения таких больных — химиотерапия, причем особых режимов, рекомендуемых для этой категории больных, не разработано. Большинство исследований, на которых базируется представление о чувствительности данной опухоли к химиопрепаратам, являются ретроспектив-

ными, проведены без сравнения с контролем, а их выводы не обладают достаточной статистической значимостью и зачастую противоречивы.

В исследованиях по предоперационной терапии показано, что базальноподобные опухоли высокочувствительны к химиотерапии. L.A. Sagey и соавт. при использовании до операции режима AC (доксорубин, циклофосфан) у 107 больных получили полный морфологический регресс опухоли у 36% больных с HER2(+)/ER(-) подтипом, у 27% – с базальноподобными опухолями и лишь у 7% – с люминальными. Однако, несмотря на первичную чувствительность к химиотерапии, выживаемость больных с базальноподобными опухолями была значительно хуже, чем при люминальных опухолях. Особенно высоким риск был у пациентов с остаточной после химиотерапии опухолью [1]. Сходные результаты получены С. Liedtke и соавт. В ретроспективный анализ было включено 1118 больных с I–III стадиями РМЖ, получавших предоперационную химиотерапию. Полный морфологический регресс опухоли чаще наблюдался при тройном негативном фенотипе, чем при других вариантах рака (22 и 11% соответственно), однако безрецидивная и общая выживаемость больных с тройным негативным фенотипом была статистически значимо ниже, чем при других подтипах. Вместе с тем замечено, что при полном морфологическом регрессе выживаемость больных с тройным негативным фенотипом опухоли не отличалась от таковой у больных с другими подтипами рака. В случае наличия остаточной опухоли прогноз был значительно хуже, чем при небазальноподобных опухолях [14].

Наиболее высокая частота полного морфологического регресса наблюдалась при назначении антрациклинов и таксанов [24]. Так, при проведении 4 курсов химиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) после 12 еженедельных введений паклитаксела полный морфологический регресс достигался с одинаковой частотой (45%) при базальноподобных и HER-2-позитивных опухолях. При люминальных опухолях частота полного регресса составила всего 6% [21]. В другом исследовании, посвященном предоперационной химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов при местнораспространенном РМЖ, частота полного патоморфологического регресса также была большей при базальноподобных опухолях, чем при HER-2-позитивных и гормонозависимых (58,3; 32 и 5,4% соответственно). Интересно, что безрецидивная выживаемость при этом не различалась [13].

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 качестве адъювантной 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 при гормонозависимых опухолях составил всего 20% [25]. В другом исследовании оценивалась эффективность адъювантной 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 вы-

живаемость больных, у которых применяли дозоинтенсивный режим терапии, составили 70 и 75% соответственно, в то время как при использовании стандартного терапевтического режима – соответственно 63 и 68% [3]. В рамках исследования III фазы при использовании еженедельного введения доксорубина в сочетании с постоянным пероральным приемом циклофосфана удалось достичь полного морфологического регресса у 43% больных против 26% больных, леченных с использованием стандартного режима AC [8].

Биологическое сходство базальноподобного и BRCA1-ассоциированного РМЖ дает основание использовать аналогичные лечебные подходы, в частности направленные на поломку 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 полного морфологического регресса у 23% больных с тройными негативными опухолями [11]. Т. Byrski и соавт. сообщают о достижении полного морфологического регресса у 9 из 10 больных с мутацией BRCA1 при неoadъювантной химиотерапии цисплатином. У всех, кроме 1 больной, опухоли имели тройной негативный фенотип [2]. В исследовании R. Torgisi, в которое были включены больные местнораспространенным РМЖ с тройным негативным фенотипом, частота общих ответов на терапию составила 86%, а полного морфологического регресса – 40% при проведении 4 курсов предоперационной химиотерапии эпурибуцином, цисплатином и 5-фторурацилом с последующим назначением 3 курсов паклитаксела еженедельно [26]. Имеются данные об эффективности цисплатина и у больных с диссеминацией. Так, у 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 [27]. В настоящее время проводится исследование III фазы, в котором сравнивают эффективность карбоплатина и доцетаксела у больных местнораспространенным и метастатическим РМЖ с тройным негативным фенотипом.

Новый класс препаратов, активных при опосредованных дисфункцией BRCA1 дефектах репарации ДНК, – ингибиторы PARP, поли(ADP-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. Ввиду сходства на молекулярном уровне BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака последний также может быть высокочувствительным к ингибиторам PARP, о чем свидетельствуют доклинические исследования [9]. Обнадеживающие результаты получены и в первых клинических исследованиях. Так, в исследовании II фазы изучалась активность одного из ингибиторов PARP (BSI-201) в комбинации с гемци-

табином 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%), времени до прогрессирования (211 и 87 дней) и общей продолжительности жизни (254 и 169 дней) [19].

Эпитилоны представляют собой новый класс агентов, связывающихся с β -тубулином, что вызывает стабилизацию микротрубочек и «арест» клеточного цикла в G2/M-фазе. Иксабепилон, полусинтетический аналог эпитилона В, в настоящее время рекомендован в монорежиме для лечения больных РМЖ, резистентных к антрациклам, таксанам и капецитабину, а в комбинации с капецитабином — для лечения антрациклин- и таксанрезистентных опухолей. В исследовании III фазы изучалась эффективность капецитабина с иксабепилоном в сравнении с капецитабином в монорежиме. У больных тройным негативным РМЖ комбинированный режим продемонстрировал более высокую частоту объективных эффектов (соответственно 31 и 15%) и большую медиану продолжительности жизни без прогрессирования (2,0 и 1,7 мес) [22].

Отсутствие терапевтических мишеней (ER, PgR и HER-2/neu) для традиционно используемых при лечении РМЖ препаратов (средства эндокринотерапии, препараты анти-HER-2) побуждает 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 РМЖ оказались более чувствительными к ингибиторам EGFR [23]. Однако в клинических исследованиях анти-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 при комбинации с карбоплатином — 18% [4]. 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 таковой в общей группе [18]. В исследованиях с клеточными линиями тройного негативного РМЖ добавление гефитиниба усиливало противоопухолевую активность карбоплатина и доцетаксела [5].

Другой рецептор фактора роста — с-KIT, который экспрессирован в 30% базальноподобных опухолей [16], при некоторых формах рака успешно блокировался иматинибом [7]. Однако иматиниб не был эффективен у больных РМЖ; правда, экспрессия с-KIT наблюдалась только в 1 случае [15]. Дазатиниб также блокирует с-KIT наряду с SRC- и bsl-киназами. В доклинических исследованиях дазатиниб оказался высокоэффективным в отношении клеточных линий базальноподобного РМЖ [10]. Ожидаются результаты исследования II фазы, в котором изучали активность этого препарата у больных тройным негативным РМЖ [20].

Еще одно направление таргетной терапии при базальноподобном РМЖ — использование антиангиогенных механизмов. В исследовании E2100 сравнивалась эффективность паклитаксела в режиме монотерапии и паклитаксела в комбинации с бевацизумабом в 1-й линии терапии диссеминированного РМЖ. Общим итогом этой работы явилась демонстрация более высокой эффективности комбиниро-

ванного режима (с бевацизумабом). При подгрупповом анализе оказалось, что снижение риска прогрессирования процесса было наиболее выраженным в группах с ER(+)/PgR(+) и ER(-)/PgR(-). Поскольку 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 выживаемость без прогрессирования при лечении паклитакселем в комбинации с бевацизумабом составила 10,2 мес по сравнению с 4,7 мес при назначении паклитаксела в монорежиме [17]. В исследовании R. Greil и соавт. бевацизумаб назначали предоперационно в комбинации с доцетакселем и капецитабином больным местнораспространенным HER-2-негативным РМЖ. Частота полного морфологического регресса составила 22% во всей группе и 67% у больных тройным негативным раком [12]. В настоящее время изучается эффективность бевацизумаба в комбинации с цитостатиками паклитакселем и карбоплатином у больных ранним и распространенным базальноподобным РМЖ.

Таким образом, сегодня не приходится сомневаться в существовании внутри нозологической единицы «рак молочной железы» различных молекулярных вариантов, в том числе базальноподобных опухолей. Группа таких больных — сравнительно малочисленная (8–20% всех случаев РМЖ), с относительно четкими морфогенетическими и иммунофенотипическими особенностями, хотя единого диагностического подхода пока не выработано. Учитывая прогностическое значение базальных цитокератинов (их наличие коррелирует с неблагоприятным прогнозом), предлагается определять их экспрессию во всех случаях тройного негативного фенотипа [ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(-)], а также при РМЖ высокой степени злокачественности. Пока не решен вопрос о включении в категорию базальноподобного рака опухолей с экспрессией базальных цитокератинов и амплификацией гена HER-2/neu или экспрессией ER; необходима также оценка у этих больных эффективности соответственно трастузумаба и гормонотерапии. Клинически базальноподобный рак отличают высокая скорость роста и обусловленные этим короткие сроки ремиссии и жизни, несмотря на относительно высокую чувствительность к химиотерапии, а также невозможность в большинстве случаев использовать ряд препаратов целенаправленного действия. Из этого вытекают основные направления научного поиска в сфере терапевтических подходов. Во-первых, это изучение интенсифицированных режимов с более частым, как правило, еженедельным введением препаратов, что диктуется высокой скоростью воспроизводства опухолевых клеток. Во-вторых, — поиск других мишеней терапии, например оценка возможности антиангиогенных подходов, а также использование механизмов, направленных на восстановление нормальной функции гена BRCA в случае его мутации.

Выделение в нозологической единице «рак молочной железы» молекулярных подгрупп и поиск индивидуальных терапевтических подходов позволит повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у больных.

Литература

1. Berry D., Cirincione C., Henderson I. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer // JAMA. — 2006; 295: 1658–1667.

2. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2008; 115: 359–363.
3. Carey L., Dees E., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes // *Clin. Cancer. Res.* – 2007; 13: 2329–2334.
4. Carey L., Rugo H., Marcom P. et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer [abstract 1009] // *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 15.
5. Corkery B., Crown J., Clynes M. et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2009; 20 (5): 862–867.
6. DeVita V., Lawrence T., Rosenberg S. et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of oncology. 8th ed Philadelphia: JB Lippincott, 2008. – P. 1634.
7. Emad A. Rakha, Jorge S. Reis-Filho et al. Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review // *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 2568–2581.
8. Ellis G., Green S., Russell C. et al. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel vs weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF followed by weekly paclitaxel vs neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006; 24: 12.
9. Farmer H., McCabe N., Lord C. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // *Nature.* – 2005; 434: 917–921.
10. Finn R., Dering J., Ginther C. et al. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal-type/»triple-negative« breast cancer cell lines growing in vitro // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2007; 105: 319–326.
11. Garber J., Richardson A., Harris L. et al. Neo-adjuvant cisplatin (CDDP) in triple-negative breast cancer (BC). Presented at the 29th San Antonio Breast Cancer Symposium; December 14–17, 2006; San Antonio, Texas. Poster 3074.
12. Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu-negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2009; 35 (10): 1048–1054.
13. Hayes D., Thor A., Dressler L. et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 357: 1496–1506.
14. Liedtke C., Mazouni C., Hess K. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 1275–1281.
15. Modi S., Seidman A., Dickler M. et al. A phase II trial of imatinib mesylate monotherapy in patients with metastatic breast cancer // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2005; 90: 157–163.
16. Nielsen T., Hsu F., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma // *Clin. Cancer. Res.* – 2004; 10: 5367–5374.
17. O'Shaughnessy J., Dieras V., Glaspy J. et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer [abstract 207] // SABCS, Dec. 2009.
18. O'Shaughnessy J., Weckstein D., Vukelja S. et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer [abstract 308] // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2007; 106: 32.
19. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201, a poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial [abstract 3] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2009; 27: 18.
20. Phase II Study of Dasatinib (BMS-354825) for Advanced «Triple-Negative» Breast Cancer. Available from: www.clinicaltrials.gov.
21. Rouzier R., Perou C., Symmans W. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // *Clin. Cancer. Res.* – 2005; 11: 5678–5685.
22. Rugo H., Roche H., Thomas E. et al. Ixabepilone plus capecitabine vs capecitabine in patients with triple negative tumors: a pooled analysis of patients from two large phase III clinical studies. Presented at the 31th San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2008; San Antonio, Texas. Poster 3057.
23. Siziopikou K., Cobleigh M. The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies // *Breast.* – 2007; 16: 104–107.
24. Smith I., Heys S., Hutcheon A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel // *J. Clin. Oncol.* – 2002; 20: 1456–1466.
25. Sparano J., Wang M., Martino S. et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2008; 358: 1663–1671.
26. Torrisi R., Balduzzi A., Ghisini R. et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel // *Cancer. Chemother. Pharmacol.* – 2008; 62: 667–672.
27. Yi S., Uhm J., Cho E. et al. Clinical outcomes of metastatic breast cancer patients with triple-negative phenotype who received platinum-containing chemotherapy [abstract 1008] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 15.

BASALOID (TRIPLE-NEGATIVE) BREAST CANCER: MOLECULAR FEATURES, COURSE, AND POSSIBLE THERAPEUTIC APPROACHES

M. Stenina, MD; M. Frolova, Candidate of Medical Sciences, M. Skrypnikova, Professor S. Tyulyandin, MD

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Basaloid breast cancer (BC) (accounting for 8–20% of all cases of BC) is characterized by an aggressive course and a poor prognosis. Current target therapies (endocrinotherapy, anti-HER2 therapy) are ineffective in this category of patients. The problems of its diagnosis and pathogenesis, including an association with BRCA1 mutation, as well as possible therapeutic approaches, such as the use of DNA-damaging agents, the inhibitors of EGFR, PARP, c-KIT, and angiogenesis, as well as intensified chemotherapy regimens, are considered.

Key words: basaloid (triple-negative) breast cancer, BRCA1, chemotherapy.