

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
КАК ОСНОВА ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.**

Хомидова Т.Э. магистр кафедры естественных наук  
Ферганский Государственный Университет,  
Исроилжонов С. доцент кафедры естественных наук  
Ферганский Государственный Университет.

Аннотация. Достижения молекулярной биологии принципиально изменили подходы к системному лечению рака молочной железы. Клинические решения по выбору оптимальных схем лечения принимаются на основе иммуногистохимической и молекулярно-генетических классификаций. Это привело к переходу от эмпирического к индивидуализированному и персонифицированному лечению. Основой для таких подходов являются знания об особенностях молекулярной эпидемиологии, гетерогенности, экспрессионных молекулярных подтипах, прогностических и предиктивных биомаркерах рака молочной железы, обсуждаемых в данном обзоре.

ABSTRACT. Advances in molecular biology had changed approaches to systemic treatment of breast cancer. Clinical decisions on the choice of optimal treatment regimens are performing on the basis of immunohistochemical and molecular genetic classifications. Their increasing uses have contributed changes of paradigm for cancer treatment - from the empirical to the individualized and personalized. The basis for such approaches is knowledge of

molecular epidemiology, heterogeneity of expression of molecular subtypes, prognostic and predictive biomarkers of breast cancer.

## Введение

Рак молочной железы(РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин во многих странах[1, 2].

По данным Всемирной Организацией Здраво-охранения(ВОЗ), в мире каждый год регистрируется 1,1 млн. новых случаев заболевания. Ежегодно от РМЖ погибают более 411 тысяч женщин. Смертность от РМЖ за последние 10 лет выросла более чем в 2,5 раза и заняла первое место по частоте у женщин[4]. С развитием методов молекулярной биологии принципиально изменился подход к терапии пациентов с РМЖ[5]. Несмотря на эмпирический характер подобной терапии, улучшение результатов было достигнуто за счет дифференцированного подхода, учитывающего рецепторный статус конкретной опухоли(клиническое решение принимается на основании молекулярно-генетической или иммуногистохимической классификации РМЖ) [6]. Важным достижением современной лекарственной терапии РМЖ является создание таргетных препаратов с новым, уникальным, индивидуальным механизмом действия. Таргетная терапия рака также осуществляется с учетом рецепторного статуса опухоли.

РМЖ представляет собой достаточно большую неоднородную группу опухолей, демонстрирующих широкое клиническое, морфологическое и молекулярно-генетическое разнообразие[1].

Иммуногистохимическая классификация и экспрессионные подтипы РМЖ. Исследование экспрессии генов клетками РМЖ и их корреляции с фенотипическими проявлениями позволили выделить ряд биологических подтипов РМЖ, которые определяют естественную историю, клинические, патологические и молекулярные свойства опухоли,

а также являются ключевыми факторами, определяющими прогноз течения заболевания и эффективность системной лекарственной терапии[2].

Рецепторы эстрогенов. Экспрессия рецепторов эстрогенов в опухолевой клетке является практически единственным молекулярным тестом чувствительности опухоли к гормональной терапии, а количественное содержание стероидных рецепторов в опухоли имеет большое прогностическое значение[4].

Рецепторы прогестерона. Прогностическая и предиктивная ценность прогестероновых рецепторов в клетках РМЖ значительно ниже. Проведенные исследования (например, мета-анализ EBCTCG 1998) свидетельствуют, что сама по себе экспрессия рецепторов прогестерона в опухолевых клетках (без экспрессии рецепторов эстрогена) не является основанием для проведения гормонотерапии при РМЖ.

Рецепторы HER/2-neu. Гиперэкспрессия Her-2 в опухолевой клетке является результатом генной амплификации, которая наблюдается у 15-25% больных раком молочной железы. Гиперэкспрессия Her-2 приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов MAPK, PI3/Akt, JAK/STAT и усилению процессов клеточной пролиферации, ангиогенеза и метастазирования. Выявление гиперэкспрессии этого рецептора в опухолевой клетке осуществляют с помощью иммуногистохимического метода, флуоресцентной гибридизации *in situ* или хромосомной гибридизации *in situ*. HER/2 является одновременно прогностическим и предиктивным онкомаркером.

Ki-67 является негистоновым белком. Этот маркер пролиферации обнаруживается во всех клетках, вышедших из фазы покоя G<sub>0</sub> клеточного цикла. Уровень экспрессии Ki-67 позволяет судить о пролиферативном

потенциале опухоли, поскольку выявляет клетки, находящиеся и в процессе подготовки к делению, и в фазе митоза.

Экспрессия Ki-67 различна по интенсивности в разные фазы клеточного цикла. Максимум экспрессии белка Ki-67 достигается в митозе; в G1-фазе клеточного цикла содержание белка снижается; в течение S-фазы нарастает и достигает максимума к следующему митозу. В фазе G0 экспрессия Ki-67 отсутствует.

В тканях с нормальными клетками или клетками, расположенными в непосредственной близости к фиброаденомам, экспрессия Ki-67 очень низкая – около 3%. Ki-67 практически отсутствует в ER-позитивных здоровых клетках, однако это свойство теряется при раке [38]. Одни исследователи принимают за точку отсчета наличие 14% Ki-67-положительных клеток, другие – 20%, третьи – 30%; для прогнозирования клинического течения заболевания принято также деление на группы 20; 40 и > 40% Ki-67 экспрессирующих клеток. Высокий риск развития рецидива заболевания имеют пациентки, с экспрессией Ki-67 более чем в 50% клеток.

**Заключение.**

РМЖ демонстрирует внутриопухолевую гетерогенность (различная клональная иерархия опухолевых клеток) и межопухолевую гетерогенность (многочисленные молекулярно-генетические субтипы опухоли у различных пациентов).

Достижения молекулярной онкологии привели к изменению общепринятой парадигмы противоопухолевой терапии в пользу проведения персонализированной терапии рака. Данная парадигма основана на проведении молекулярного профилирования опухоли, выявлении предиктивных онкомаркеров, изученных в тканях

индивидуальной первичной опухоли и ее наиболее значимых клинических метастазах.

Повысить эффективность терапии РМЖ можно, используя дифференцированный и персонифицированный подход, основанный на новой молекулярно-генетической классификации РМЖ(профилирование генов) или на ее аналоге – экспрессионной классификации РМЖ, в основу которой положен принцип иммуногистохимического разнообразия опухолевой ткани. Персонификация противоопухолевого лечения предполагает проведение терапии, основанной на изучении индивидуальных особенностей тканей не только первичной опухоли, но и ее метастазов.

#### Литературные источники

#### References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63(11):1.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55:74-108.
3. Quinn M, Wood H, Cooper N, authors. Cancer Atlas of the United Kingdom and Ireland 1991–2000. London: ONS; 2005. 68 p.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406:747-52.
6. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:10869-74.