

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39



Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы

Д.Н. Стрункин^{1, 2}, В.В. Конончук^{1, 3}, Л.Ф. Гуляева¹, С.С. Богачев⁴, А.С. Проскурина⁴

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; Россия, 630099 Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14;

³Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

⁴ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 10

Контакты: Анастасия Сергеевна Проскурина labmolbiol@mail.ru

В работе проведен анализ данных литературы о новейших подходах в систематике, диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ). В настоящем обзоре проанализированы современные подходы к диагностике подтипов РМЖ, основанные на геномном профилировании, анализе паттерна экспрессии микроРНК, SNP, мутационном анализе в генах *BRCA1* и *BRCA2*, протеомном картировании как критических компонентах характеристики заболевания, улучшающих качество прогноза. Также дается оценка стволовых опухолевых клеток РМЖ как прогностического фактора течения заболевания и выбора тактики лечения. И, наконец, рассмотрены современные принципы повышения чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию противоопухолевых препаратов, включающих применение цитостатиков в уплотненных режимах, внедрение в схемы лечения новых химиопрепаратов, сочетание нескольких препаратов с различными цитотоксическими механизмами, использование различных таргетных препаратов, направленных на общие метаболические пути как стволовых, так и дифференцированных клеток РМЖ. Проведенный анализ свидетельствует о том, что в настоящее время основной парадигмой в терапии РМЖ является развитие и внедрение новых методов диагностики подтипов РМЖ, которые в сочетании с уже имеющимися методами позволяют определять схему лечения с учетом индивидуальных особенностей каждой конкретной опухоли.

Ключевые слова: обзор, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона, индекс Ki-67, HER2, стволовые опухолевые клетки

Для цитирования: Стрункин Д.Н., Конончук В.В., Гуляева Л.Ф. и др. Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):25–39. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39.

Current aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer

D.N. Strunkin^{1, 2}, V.V. Kononchuk^{1, 3}, L.F. Gulyaeva¹, S.S. Bogachev⁴, A.S. Proskurina⁴

¹Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2/12 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia;

²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 14 Yadrintsevskaya St., Novosibirsk 630099, Russia;

³Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a branch of the Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russia;

⁴Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 10 Prospekt Akademika Lavrentyeva, Novosibirsk 630090, Russia

Contacts: Anastasiya Sergeevna Proskurina labmolbiol@mail.ru

The purpose of the study was to mine, compile and analyze the published data on breast cancer (BC) systematization, diagnosis and treatment. In the current review, modern approaches in BC subtypes diagnosis based on genomic profiling,

miRNA expression pattern analysis, SNP analysis in *BRCA1* and *BRCA2* genes, as well as proteomic mapping as essential components of the disease peculiarities improving the prognostic outcome were compiled and analyzed. Further, tumor-initiating stem-like cells as a factor affecting both prognosis and treatment choice for BC are considered and evaluated. And finally, modern principles of enhancing tumor sensitivity to therapeutic effects of anticancer drugs, which comprise the use of cytostatics in condensed modes, combining drugs, which exert different mechanisms of cytotoxicity, as well as the introduction of new chemotherapy drugs into therapeutic practice, including those targeted against the common metabolic pathways both in stem-like and committed breast cancer cells, are compiled and discussed. The analysis indicates that the current paradigm in BC treatment is development and implementation of the newest methods for diagnosis of BC subtypes, which, being combined with those already implemented, would allow the administration of treatment according to the individual peculiarities of a tumor.

Key words: estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 index, HER2, genomic profiling, tumor stem cells

For citation: Strunkin D.N., Kononchuk V.V., Gulyaeva L.F. et al. Current aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):25–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39.

Рак молочной железы. Состояние проблемы в мире

В структуре онкологических заболеваний рак молочной железы (РМЖ) входит в 5 наиболее распространенных злокачественных опухолей, таких как опухоли кожи, рак легких, колоректальный рак и рак желудка. По заболеваемости он занимает 2-е место (11,6 %) среди всех онкологических заболеваний. За последние 5 лет ежегодно в мире регистрируют около 1,5 млн новых случаев РМЖ, из которых примерно 400 тыс. завершаются летальным исходом. За 2018 г. данное заболевание было диагностировано у 2 млн женщин по всему миру, при этом большинство случаев приходилось на пациенток из экономически развитых стран [1, 2].

В качестве показателя результативности лечения используется 5-летняя выживаемость больных РМЖ, т.е. число пациентов, живущих на протяжении этого периода после диагностирования и лечения злокачественного новообразования. Известно, что II стадия РМЖ лечится успешно, и 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет 75–90 %, тогда как IV стадия имеет плохой прогноз, и 5-летняя выживаемость таких больных составляет 0–10 %. Для III стадии заболевания 5-летняя выживаемость пациентов составляет 10–50 % [3–5].

В настоящее время РМЖ занимает 5-е место в мире в структуре смертности (6,6 %) от онкологических заболеваний. При этом многолетние наблюдения свидетельствуют о выраженной позитивной динамике выживаемости этой категории пациентов, что связано как с ранней диагностикой, так и с появлением новых эффективных средств лечения [1]. По данным Американского онкологического сообщества, 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ увеличилась относительно 1960 г. с 63 до 90 % к настоящему времени.

Современная биологическая концепция рассматривает РМЖ как системный процесс, при котором местный рост и генерализация опухоли происходят

практически одновременно. Более чем у половины больных РМЖ с самого начала имеет место агрессивное течение заболевания, при котором опухоли размером до 1 см могут сопровождаться обширным метастазированием [6].

Рак молочной железы является многофакторным заболеванием, и определить причину его возникновения у конкретной женщины невозможно. Тем не менее существуют факторы риска, которые принято делить на немодифицируемые и модифицируемые. К 1-й группе относятся возраст женщины и генетическая предрасположенность [7–9]. К модифицируемым факторам риска относят образ жизни, питание, употребление алкоголя, ожирение. Согласно множеству исследований, употребление продуктов питания, содержащих большие количества сахара, насыщенных жирных кислот и консервантов, приводит к повышению уровней эндогенного эстрогена, инсулиноподобного фактора роста и провоспалительных цитокинов, что создает благоприятный фон для хронического воспаления и, как следствие, повышает риск возникновения рака [10]. Употребление алкоголя может привести к развитию РМЖ: этанол стимулирует эпителиально-мезенхимальную трансформацию, рост опухоли и метастазирование, а также повышение уровня эндогенного эстрогена [11].

Классификация рака молочной железы

Рак молочной железы — неоднородная группа опухолей, отличающихся по морфологии, клиническому течению и чувствительности к лечению. Часть опухолей происходят из люминального эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, а часть — из базального, находящегося к наружной стороне от люминального. Общеизвестно, что даже гистологически аналогичные опухоли имеют разную естественную историю, что обусловлено определенной ограниченностью морфологической классификации РМЖ. Повсеместно принятая классификация РМЖ основывается

на таких параметрах, как экспрессия рецепторов, индекс Ki-67, размер опухоли и степень поражения лимфатических узлов. В настоящее время выделяют внутренние подтипы РМЖ, которые определяются при анализе паттернов экспрессии генов. Созданы панели классифицированных генов, которые в результате многолетних исследований показали различие в паттернах экспрессии между группами пациентов с высоким или низким риском рецидива. Эти гены используются в современных молекулярно-цифровых технологиях, таких как Oncotype DX, MammaPrint, PAM50 (Prediction Analysis of Microarray 50), Breast Cancer Index, BluePrint и EndoPredict для классификации РМЖ по внутренним подтипам. В настоящее время использование в повседневной клинической практике новейших диагностических платформ находит все большее применение и в некоторых странах включено в стандарт лечения РМЖ [12–15].

Согласно современным представлениям, среди РМЖ по биологическим характеристикам различают гормоночувствительные опухоли, положительные по рецепторам эстрогена (ER) и/или прогестерона (PR), опухоли с гиперэкспрессией белка рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) и так называемые трижды негативные опухоли, отрицательные как по содержанию рецепторов стероидных гормонов, так и по экспрессии HER2. В рамках скрининговой доступности применяются иммуногистохимические тесты, с помощью которых определяются наличие ER, PR, индекс Ki-67 и интенсивность экспрессии генов пролиферации (HER2) методом *in situ* гибридизации [16, 17].

Выделяют 5 клинически значимых подтипов РМЖ: люминальные А, В, HER2-положительный, трижды негативный (базальноподобный) и неклассифицируемый (claudin-low). Определение подтипа является принципиально важным моментом в лечении пациентов, так как биологические подтипы имеют разные варианты течения, чувствительность к терапии, неодинаковый характер метастазирования и, как следствие, прогноз [18–21].

К люминальным относятся опухоли, экспрессирующие ER и/или PR. Выделяют люминальный А подтип (ER+ и/или PR+, HER2–, Ki-67 <14 %) и люминальный В подтип (ER+ и/или PR+, HER2–, Ki-67 ≥14 %), а также люминальный В HER2+ подтип (ER+ и/или PR+, HER2+).

Люминальный А подтип РМЖ составляет 30–45 % от общего числа опухолей молочной железы. Он диагностируется чаще у женщин в постменопаузе, характеризуется высокими показателями выживаемости, редкими рецидивами и высокой чувствительностью к гормональной терапии [22].

Люминальный В подтип чаще диагностируется у молодых женщин и составляет около 10–15 % от общего числа опухолей молочной железы. Данный вид

рака имеет менее утешительный прогноз, так как частота его метастазирования и развития рецидивов значительно выше, чем у предыдущего подтипа. Кроме того, гормоно- и химиотерапия нередко оказывается безрезультатной в отношении люминального В подтипа [13, 20, 22]. Установлено, что люминальные типы связаны с менее агрессивным течением и хорошим прогнозом по сравнению с HER2-положительного трижды негативным РМЖ [13, 18, 20, 22, 23].

К HER2-положительным относят опухоли с гиперэкспрессией HER2. Среди HER2-положительного РМЖ в 60 % случаев опухоль гормоноположительная (ER+ и/или PR+, HER2+), в 40 % случаев эстрогеновые и прогестероновые рецепторы отсутствуют (ER–, PR–, HER2+) [13].

Опухоли, отрицательные по 3 вышеуказанным признакам (ER, PR и HER2), относятся к трижды негативному (базальноподобному) РМЖ. Они представляют 15–20 % от всех инвазивных видов РМЖ. Трижды негативный РМЖ является самой агрессивной опухолью молочной железы с низкими показателями выживаемости и выявляется, как правило, у молодых женщин [22].

Неклассифицируемый РМЖ встречается у 10–15 % молодых больных. Клетки этой опухоли схожи со стволовыми клетками молочной железы, у них не работают “claudin” – гены. Химиотерапия при данном виде рака малоэффективна, выживаемость невысока [13, 20].

Сравнительный анализ молекулярных маркеров различных подтипов рака молочной железы

Основные подтипы, охарактеризованные выше, основаны на классической схеме профилирования экспрессии соответствующих генов рецепторов (ER, PR, HER2 и индекса пролиферации Ki-67). В настоящее время, в эпоху персонализированной медицины, достигнут значительный прогресс в молекулярном анализе подтипов РМЖ. Проведены многочисленные исследования по характеристике молекулярных портретов подтипов РМЖ с использованием метааналитических платформ и постгеномных технологий. Различные молекулярные подтипы отражают биологическое разнообразие РМЖ. Главным в проведенных исследованиях был вопрос, как расширенная классификация этих подтипов с элементами молекулярного анализа может улучшить качество прогноза и повлиять на планирование лечения. Таким образом, молекулярный портрет подтипов рака становится критическим компонентом характеристики заболевания. Более того, как показывают исследования [24], лечение, основанное на знании геномного профиля, приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов, воспользовавшихся услугой профилирования.

Ниже приводятся основные характеристики подтипов РМЖ в классическом варианте и с дополнительными данными, полученными при различных мета-анализах. Анализ проводится без учета детального деления на гистологические подтипы и демонстрирует различия в активности сигнальных путей основных классически дифференцируемых подтипов.

Люминальный А. Иммуногистохимический профиль этого подтипа: ER+, PR высокая экспрессия ($\geq 20\%$), HER2–, низкий Ki-67. Несколько исследований показали, что уровень Ki-67 14–20 % является точкой разделения люминального А и люминального В подтипов.

Профилирование экспрессии генов: мутации в генах *PIK3CA*, *MAP3K1*, *GATA3*, *FOXA*, высокая экспрессия генов *ESR1*, *XBP1*, хромосомная нестабильность (усиление 1q, 8q, потеря 8p, 16q).

Морфология: 1-й или 2-й класс; большинство из них представляют собой хорошо дифференцированные карциномы без особого типа (NST), классические дольковые карциномы, трубчатые, слизистые, нейроэндокринные и крибриформные карциномы.

Люминальный В. Иммуногистохимический профиль: ER+, более низкая экспрессия PR ($< 20\%$) и более высокий уровень Ki-67 ($> 14\text{--}20\%$) [25–27]. У этого подтипа может быть 2 варианта: HER2-положительный и HER2-отрицательный фенотипы.

Профилирование экспрессии генов: мутации в генах *TP53*, *PIK3CA*, амплификация *CYCLIN D1*, *MDM2*, потеря *ATM*, повышенная нестабильность генома, очаговые амплификации (например, 8p12, 11q13), дополнительные маркерные гены *GATA3*, *CK5* и *EGFR* (*GATA3*-отрицательные, *CK5*-положительные и/или *EGFR*-положительные).

Морфология: 2-й или 3-й класс; менее хорошо дифференцированные раковые заболевания, в основном инвазивные протоковые карциномы NST, а также некоторые инвазивные микропапиллярные карциномы.

Интересные данные получены в работе [25]. Исследовался фактор ГТФазы Rab, регулирующий механизм везикулярного транспорта при РМЖ. Оказалось, что уровень экспрессии белка зависит от типа рака. Сверхэкспрессия *RAB25* повышает агрессивность опухолей в люминальном В подтипе, при этом в опухолях с низким уровнем синтеза клаудина экзогенный *RAB25* ингибирует миграцию опухолевых клеток и реверсирует эпителиально-мезенхимальную транзицию.

Несмотря на базовые положения современной концепции лечения РМЖ, согласно которой объем хирургического вмешательства не зависит от подтипа опухоли, имеются данные, свидетельствующие о различном прогнозе при лечении люминального А и В РМЖ с сохранением железы и мастэктомии. Показано, что в случае раннего люминального А РМЖ частота

локальных рецидивов не отличается при органосохраняющем лечении или мастэктомии. В случае люминального В подтипа более неблагоприятный прогноз связан с органосохраняющей терапией [28]. В работе [29] был проведен сравнительный анализ стандартной оценки люминального А и В подтипов РМЖ с использованием количественной оценки тех же классических маркеров ER, PR, HER2 и Ki-67. Оценивалась прогностическая ценность количественных показателей этих маркеров, объединенных в иммуногистохимический балл (IHC4). Показано, что более высокие значения IHC4-показателя связаны с худшим прогнозом независимо от подтипа РМЖ. Делается заключение, что IHC4-балл может использоваться в качестве дополнения к инструментам клинического прогнозирования при принятии решений по химиотерапии независимо от подтипа РМЖ.

HER2-положительный. Профилирование экспрессии генов: амплификация HER2, мутации в генах *TP53*, *PIK3CA*, *APOBEC*, высокая экспрессия *FGFR4*, *EGFR*, амплификация циклина D1, высокая нестабильность генома.

Морфология: 2-й или 3-й класс; инфильтрирующая карцинома NST, апокринная и плеоморфная лобулярная карциномы.

Трижды негативный. Трижды негативный подтип связан с высокой частотой мутации *BRCA1/2*, агрессивным течением, отсутствием реакции на гормонотерапию и трастузумаб, низкой общей и безрецидивной выживаемостью [18, 23, 30, 31]. Несмотря на простое определение, это морфологически, генетически и клинически гетерогенная категория РМЖ. Большинство трижды негативных РМЖ проявляются как инвазивная протоковая карцинома без особого типа (NST), однако в эту категорию также входят такие варианты, как метапластическая карцинома, карцинома с медуллярными признаками (ранее известная как медуллярная карцинома), карцинома с апокринными признаками (ранее известная как апокринная карцинома), секреторная карцинома (ранее известная как ювенильный РМЖ) и аденоидная кистозная карцинома.

Профилирование экспрессии генов позволило подразделить эти виды рака на различные прогностически значимые подтипы, которые в некоторых случаях коррелируют с конкретным патологическим вариантом [32]. Наиболее распространенными и наиболее характерными молекулярными подтипами трижды негативного РМЖ являются базальноподобный 1 (BL1), базальноподобный 2 (BL2), иммуномодулирующий (IM), мезенхимальный (M), мезенхимальный стволовой (MSL) и люминальный рецептор андрогена (LAR) [33].

Базальноподобный 1 РМЖ обычно клинически и патологически проявляется как инвазивная протоковая карцинома NST и имеет высокие пролиферативные

индексы Ki-67, в то время как их профиль экспрессии обогащен генами, связанными с генами базального цитокератина (включая *KRT5*), клеточным циклом и репликацией ДНК, а также путями ответа на повреждение ДНК.

Базальноподобные 2 опухоли также проявляются как инвазивная протоковая карцинома NST и тоже показывают повышенную экспрессию гена базального цитокератина *TP63* и передачу сигналов фактора роста (например, пути EGF и IGFR1). В общем, иммуномодулирующий подтип трижды негативного РМЖ перекрывается с карциномой с медулярными признаками, поскольку оба часто содержат оживленный лимфоцитарный инфильтрат.

Мезенхимальные и мезенхимальные стволовые подтипы могут клинически проявляться как метастатическая карцинома, определяемая как РМЖ с эпителиальной и мезенхимальной дифференцировкой, иногда принимающей форму гетерологичных элементов, таких как кость и хрящ. Эти опухоли обогащены продуктами генов, важными для дифференцировки клеток и путей передачи сигналов факторов роста.

Наконец, подтип трижды негативного РМЖ с экспрессией рецептора андрогенов (AR) часто представлен как карцинома с апокринной дифференцировкой и коррелирует с молекулярным апокринным типом. Как и ожидалось, этот подтип демонстрирует повышенную экспрессию люминальных генов цитокератина (включая *KRT7* и *KRT17*) и обогащен AR мРНК и экспрессией белка. Поскольку экспрессия рецепторов андрогенов может быть блокирована ингибиторами ароматазы, AR как мишень представляют большой клинический интерес в лечении этого подтипа рака [34, 35].

Геномное профилирование как один из подходов классификации рака молочной железы

В последнее время появилось множество работ, в которых проведен метаанализ геномов подтипов РМЖ, включая люминальные подтипы. Геномное профилирование свидетельствует, что признаки, по которым осуществляется деление РМЖ на классические подтипы, не имеют в своей основе четкого деления по активированным генетическим платформам, а представляют собой скорее конечную морфогенетическую манифестацию нарушений в базовых системах экспрессии генов клеток молочной железы.

Так, в работе [36] был проведен микрочиповый метаанализ транскриптомов образцов люминальных подтипов РМЖ. Для возможности статистической оценки люминальных подтипов РМЖ и оценки их онтологической связи с классически охарактеризованными люминальными подтипами РМЖ по генетическим параметрам были введены 4 квантили Q1, Q2, Q3

и Q4, которые отражали прогрессивные изменения в терминах экспрессии генов, степени прогрессии опухоли, Ноттингемского прогностического индекса, числа положительных лимфатических узлов и выживаемости. В цитируемом исследовании на основании метаанализа транскрипции генов люминальных подтипов РМЖ делается предположение, что классическое подразделение на люминальный А и люминальный В подтипы является генетически необоснованным. Проведенный анализ профилей экспрессии генов квантилей свидетельствовал о непоследовательном прогрессивном изменении экспрессии специфически экспрессирующихся генов от люминального Q1 к Q4. Полный анализ числа копий и экспрессии генов образцов показал, что гены *SDHC*, *CENPL*, *IPO9*, *ADIPOR1*, *KDM5B*, *LIN9*, *SQ*, *RCE*, *SLC52A2*, *ZNF707*, *FAM83H*, *FBXL6*, *TRAPPC9*, *ARHGAP39*, *ADCK5*, *PRR11*, *DCAF7*, *MRPL12*, *BIRC5*, *C20ORF24*, *TMEM189*, *AURKA*, *MGRBP* и *MSRA* служат потенциальными кандидатами прогрессирования заболевания. При этом *RAD21*, *BIRC5* и *AURKA* являются общепризнанными генами, характеризующими прогрессию РМЖ.

В другой работе [37] был проведен сравнительный анализ экспрессии длинных некодирующих РНК (днРНК) при РМЖ. Были получены новые днРНК-маркеры, которые оказались этиологически связанными с ER-состоянием опухоли и имели прогностическое значение. Было установлено, что выявленные днРНК нарушают регуляцию почти всех известных сигнальных путей, включая EGFR, PI3K, MAPK и E2F1, определяющих развитие ER-подтипов РМЖ. Проведенный транскриптомный анализ показал, что профили днРНК ER-положительных и ER-отрицательных опухолей молочной железы отличаются друг от друга и могут быть выделены в соответствующие молекулярные подтипы, которые демонстрируют нарушения сигнальных каскадов и способствуют развитию заболевания. Так, например, днРНК одного подтипа связаны с путем mTOR, который управляет ростом клеток и способствует выживанию. Гиперактивация этого пути участвует в развитии ER-положительного РМЖ и устойчивости к эндокринной терапии. Для другого, ER-отрицательного подтипа, характерна активная экспрессия E2F1, что также обеспечивает устойчивость к гормональной терапии и коррелирует с неблагоприятным исходом. Для 3-го класса днРНК описано участие молекул РНК в нарушении иммунных сигнальных систем ER-отрицательных опухолей, которое связано с гиперпродукцией IL-6, потенциального регулятора самообновления опухолевых стволовых клеток. Аномально высокий уровень IL-6, наблюдаемый в базальноподобных опухолях молочной железы, связан с эпителиально-мезенхимальной трансформацией и характеризуется плохим клиническим исходом. Анализ еще одного маркера днРНК, BC200,

свидетельствует, что при его сверхэкспрессии в случае люминального и тройного негативного РМЖ клетки опухоли демонстрируют повышенную пролиферацию, миграцию и инвазию *in vitro* [38].

На наш взгляд, следует процитировать работу S. Santagata и соавт., где были получены данные, предлагающие классификационную схему, основанную на экспрессии другого паттерна маркеров по сравнению с классическим набором, связывающую новые характеристики молекулярных портретов подтипов РМЖ и выживаемости пациентов [39]. Подход заключался в том, что для сравнительного анализа в качестве референтного набора маркерных генов был использован банк эпителиальных маркеров здоровых клеток молочной железы. На основе такого подхода были выделены 4 основных подтипа, HR0–HR3, которые дифференцировались по экспрессии рецептора витамина D, AR и ER. Указанные подтипы отличались от существующей схемы классификации, которая основана на ER, PR и HER2. Анализ показал, что наиболее высокая эффективность лечения наблюдалась для опухолей, экспрессирующих все 3 рецептора гормонов (подтип HR3), а минимальная эффективность — при отсутствии экспрессии какого-либо из рецепторов (подтип HR0). Такая классификация может составлять новую идеологическую платформу в подходах при лечении РМЖ.

Следует отметить ранг AR в прогнозе заболевания и планировании лечения. AR — это гормональный рецептор, экспрессия которого наблюдается в большинстве ER-положительных форм РМЖ, а также в подгруппах тройного негативного и HER2-положительного рака. Молекулярные исследования с использованием профилирования экспрессии РНК выявили несколько потенциально клинически значимых AR-положительных подтипов РМЖ. Один из них известен как молекулярная апокринная группа, определяемая как опухоли, которые являются ER-отрицательными, но AR-положительными. Эти опухоли часто демонстрируют профиль экспрессии, который перекрывается с люминальными, базальными или, иногда, HER2-положительными группами. С клинической точки зрения AR-положительный РМЖ менее агрессивен по сравнению с AR-отрицательными опухолями независимо от статуса ER. Среди трижды негативного РМЖ значение экспрессии AR для прогноза и клинического течения противоречиво.

В клинической практике используются другие варианты метаанализа, включающие SNP, мутационный анализ в генах *BRCA1* и *BRCA2*, протеомное профилирование [40]. Важное прогностическое значение при диагностике подтипов РМЖ имеет также анализ паттерна экспрессии микроРНК. МикроРНК (miRNAs, miRs) представляют собой короткие некодирующие РНК длиной обычно 22 нуклеотида, которые регули-

руют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Анализ присутствия специфических маркерных микроРНК позволяет быстро определить как присутствие опухоли (панель экспрессии miR-127-3p, -148b, -376a, -376c, -409-3p, -652, -80), так и прогрессирование заболевания (панель экспрессии miR-10b, -373, -5p, -411, -215, -452 и панель miR-200a, -200b, -200c, -210, -215, -486-5p). Сверхэкспрессия miR-302b, -425, -182, -155, -21 практически во всех случаях указывает на раннюю стадию РМЖ. Было доказано, что профиль miRNA зависит от эндокринного статуса опухоли. Например, уровень miR-21 и miR-155 повышен в сыворотке женщин с гормоночувствительным РМЖ по сравнению с женщинами с гормононечувствительным РМЖ. В другом случае концентрация miR-182 была значительно увеличена у пациентов с PR-положительным РМЖ. Таким образом, miRNA являются важными диагностическими маркерами.

И, наконец, одним из важнейших прогностических маркеров подтипов РМЖ являются стволовые опухолевые клетки РМЖ. Впервые стволовые клетки РМЖ были выделены в 2003 г. М. Al-Hajj и соавт. [41]. На поверхности этих клеток выявлена высокая экспрессия эпителиального специфического антигена (ESA+), маркера CD44 (CD44+) и отсутствие или низкая экспрессия CD24 (CD24–/low) [41]. Доказано, что ESA+/CD44+/CD24–/low и CD44+/CD24–/low популяции клеток человеческого РМЖ способны к самообновлению, самоподдержанию и образованию колоний. Дальнейшие клинические исследования показывали, что большое количество стволовых клеток РМЖ (CD44+/CD24–/low) в первичной опухоли значительно уменьшает общую и безрецидивную выживаемость больных РМЖ [42].

Изучение количества стволовых клеток в опухолях с различным молекулярным фенотипом как косвенное доказательство влияния их количества на прогноз течения стало целью работы G. Yang и соавт. [43]. В данной работе исследовали количество стволовых опухолевых клеток в образцах, взятых от 20 пациенток с различными молекулярными подтипами РМЖ, которые не получали неоадьювантную химио- и/или лучевую терапию. Образцы тканей в зависимости от молекулярного фенотипа опухоли разделили на 5 групп: 1-я группа — люминальный А тип (ER+ и/или PR+, HER2–), 2-я группа — люминальный В тип (ER+ и/или PR+, HER2+), 3-я группа — HER2+ тип (ER–, PR–, HER2+), 4-я группа — basal-like тип (ER–, PR–, HER–, CK5/CK14+), 5-я группа — normal-like тип (ER–, PR–, HER2–, CK5/CK14–). В исследовании выявлено, что число стволовых опухолевых клеток в опухолях с различным молекулярным фенотипом различно и составляет: в 1-й группе — $1,1 \pm 0,2$; во 2-й группе — $1,3 \pm 0,1$; в 3-й группе — $8,6 \pm 1,0$; в 4-й группе — $22,4 \pm 1,2$; в 5-й группе — $17,7 \pm 2,0$ на 1000 клеток. Как видно

из результатов исследования, самое высокое количество стволовых клеток РМЖ выявлялось в опухолях с наиболее прогностически неблагоприятным трижды негативным молекулярным подтипом (basal-like и normal-like), что позволяет рассматривать этот показатель не только для определения прогноза течения, но и для выбора тактики лечения больных РМЖ [21, 44–46]. Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии корреляционной связи между количеством стволовых клеток РМЖ в первичной опухоли и прогнозом течения заболевания. Эта закономерность позволяет предположить, что стволовые клетки РМЖ играют ключевую роль в биологии данного заболевания.

Подходы к лечению рака молочной железы

Позитивный прогноз лечения РМЖ связан с ранней диагностикой заболевания и правильно выбранной системной терапией. Противоопухолевая терапия включает в себя методы лучевой терапии, хирургическое удаление, химиотерапию, гормональную терапию, таргетную и иммунотерапию. Комбинированным называется метод, в котором используются 2 из перечисленных подходов; при комплексной терапии используются все известные методы лечения. Лечение РМЖ — типичный пример комплексного подхода к лечению. Выделяют несколько этапов: операция, лучевая терапия, химиотерапия, причем в разных последовательностях и комбинациях, в зависимости от конкретной клинической картины, стадии, биологического подтипа опухоли. В случае *HER2*-мутации назначают специфическую таргетную терапию [3, 47].

Хирургическое удаление опухолей молочной железы.

Первые техники удаления РМЖ были разработаны более 150 лет назад, и до сих пор хирургическое лечение остается основным методом радикального лечения РМЖ [48]. Следует отметить, что в настоящее время хирурги отошли от калечащих методик с удалением всей молочной железы, большего объема грудных мышц и подключичных, подлопаточных, подмышечных лимфатических узлов. Популярными стали органосохраняющие операции [49].

Лучевая терапия. Лучевая терапия — это метод местного воздействия на опухоль, при котором повреждается ДНК клеток. При воздействии ионизирующего излучения на клетку образуются свободные радикалы, которые повреждают ядерный хроматин. В результате запускается апоптоз, что приводит к гибели клеток. Существует 2 подхода к доставке излучения к опухоли: дистанционный и контактный. Тот факт, что повреждающее действие излучения неизбежно, делает внутритканевой метод доставки излучения более привлекательным, чем дистанционный. Кроме того, применение аппаратов для контактного воздействия позволяет снизить лучевую нагрузку

на организм при создании оптимальной дозы излучения в очаге [50]. В лечении используются рентгеновское и гамма-излучение. Они практически не различаются по физическим свойствам (электромагнитное излучение) и имеют одинаковое повреждающее действие на клетки [47]. Считается, что адъювантная лучевая терапия показана пациентам с РМЖ с исходно большой опухолью (Т3–4) при любом состоянии лимфатических узлов [51].

Гормональная терапия. Впервые о влиянии гормонов на РМЖ было указано в работе [52]: после удаления яичников происходила атрофия молочных желез вместе с опухолью. В дальнейшем методы гормонотерапии совершенствовались. В настоящее время используются адреналэктомия, введение андрогенов, эстрогенов, прогестинов, антиэстрогены, антипрогестины, ингибиторы ароматазы [53].

Механизм действия гормональной терапии основан на снижении уровня эстрогенов или блокировании рецепторов к ним, что вызывает отмену стимулирующего влияния эндогенных эстрогенов на гормоночувствительные ткани. Исходя из этого, перед началом гормонального лечения целесообразно определить уровень экспрессии ER и PR для более правильного подбора лекарств [54].

При обнаружении обоих видов рецепторов гормонотерапия эффективна в 50–70 % случаев, если обнаруживается рецептор одного типа — в 33 %. Интересно, что около 11 % больных с отрицательным рецепторным статусом показывают положительные результаты при применении гормональной терапии [55]. В настоящее время широкое практическое применение у женщин нашли 2 группы препаратов: селективные модуляторы ER и ингибиторы ароматазы [53, 54].

Тамоксифен — препарат из первой группы, изначально был открыт как противозачаточный препарат. Позже оказалось, что он обладает противоопухолевыми свойствами, кроме того, он повышает уровень паракринных ингибиторов роста, что может объяснить его действие на гормоноотрицательные опухоли [55]. Тамоксифен обладает незначительным набором побочных эффектов, что делает его привлекательным противораковым препаратом. Он может быть назначен женщинам как в менопаузу, так и с сохранением менструаций. Однако его действие на органы и системы варьирует от полного агонизма до полного антагонизма, что может привести к нежелательным последствиям, таким как вторичный рак эндометрия [54, 56].

Ингибиторы ароматазы (фермента, участвующего в превращении андрогенов в эстрогены) — это препараты, действующие как на периферические ткани, так и непосредственно на ткань опухоли, способные в полном объеме подавить действие эстрогенов. Аминоглютетимид, изначально известный как противосудорожное средство, использовался как противоопухолевый

препарат из-за его способности снижать синтез кортикостероидов, что одновременно обусловило многообразие его побочных эффектов и привело к отказу от его применения и разработке нового поколения ингибиторов ароматазы [54]. По химической структуре эти препараты делят на стероидные и нестероидные. К 1-й группе относится летрозол (фемара); существенно снижая концентрацию эстрадиола, он не влияет на синтез кортикостероидов [57]. Ко 2-й группе относятся форместан и лентарон, эффективность которых сравнима с таковой тамоксифена, а побочные эффекты менее выражены. Главный недостаток препаратов — развитие асептического некроза в месте инъекции [55, 58].

Химиотерапия. Подходы к терапии РМЖ напрямую зависят от стадии развития заболевания. При диагностике на ранних стадиях II—IIIА в подавляющем большинстве случаев опухолевый очаг удаляется хирургически. При этом в зависимости от гистологического подтипа назначается неоадьювантная или адьювантная химиотерапия. При первичном раке IV стадии в некоторых случаях назначают цитостатики, но, как правило, применяется компенсирующая терапия. При прогрессировании РМЖ назначается компенсирующая терапия, и пациента переводят в разряд паллиативных больных. Наиболее сложные и разнообразные подходы применяются к лечению местно-распространенного РМЖ.

Местно-распространенный РМЖ — это опухоль больших размеров (>5 см) с вовлечением в процесс кожи или грудной стенки и обширными метастазами в региональные лимфатические узлы. Согласно классификации TNM, к местно-распространенному РМЖ относят IIIА, IIIВ, IIIС и частично IV стадии [58, 59].

Практически все больные местно-распространенным РМЖ исходно неоперабельны, и, по современным представлениям, их лечение должно начинаться с системной лекарственной терапии, целью которой в первую очередь является уменьшение размеров опухоли и перевод ее в операбельное состояние для проведения хирургического вмешательства и лучевой терапии, после чего проводится адьювантная системная терапия [58]. Исторически во время Первой мировой войны уменьшить объем опухоли удалось благодаря применению азотистого иприта, который вызывал гипоплазию клеток костного мозга [60]. Это наблюдение дало толчок к развитию химиотерапевтического направления для лечения онкологических заболеваний.

В настоящее время химиотерапия при РМЖ основана на сочетании действия алкилирующего цитостатика (циклофосфамид), антрациклина (доксорубин, фарморубин, митоксантрон) и антиметаболита (5-фторурацил, фторафур, гемцитабин, кселода, метотрексат). При необходимости в курсы лечения вводят винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, навельбин), таксаны (таксол, таксотер), препараты платины

(цисплатин, карбоплатин). Базовыми схемами лечения РМЖ являются схема FAC (сочетание 5-фторурацила, доксорубина и циклофосфана) или AC (доксорубин, циклофосфан), эффективность которых можно повысить введением дополнительных или заменой имеющихся компонентов другими активными компонентами разнонаправленного действия [4, 61–64]. Поскольку РМЖ является системным заболеванием, принципиальным подходом при его лечении служит циторедуцирующая адьювантная или неоадьювантная химиотерапия. Разделение использования цитостатиков в адьювантном и неоадьювантном режиме связано с целями 2 типов циторедуцирующих химиотерапий.

Адьювантная химиотерапия РМЖ преследует цели удаления всех оставшихся после операции на границе резекции опухолевых клеток, а также диссеминированных метастазов, предположительно распространяющихся вместе с развитием первичного очага опухоли. Адьювантная терапия имеет один главный недостаток: поскольку все видимые проявления заболевания уже убраны, отсутствует возможность оценивать эффективность лечения и, соответственно, изменять его при необходимости.

Неоадьювантная (первичная, индукционная) химиотерапия применяется при местно-распространенных и отечно-инфильтративных неоперабельных формах РМЖ, первоочередной задачей которой является уменьшение размеров опухоли и перевод ее в состояние, когда возможно локорегионарное воздействие — операция и лучевая терапия.

При проведении неоадьювантной химиотерапии появляется возможность в клинических условиях оценить ее эффективность и, соответственно, при отсутствии ответа опухоли на проводимую терапию применить альтернативные схемы. Первичная опухоль является неспецифическим индикатором ответа микрометастазов на проведение предоперационного лечения, что позволяет косвенно оценить эффективность воздействия на микрометастазы РМЖ при проводимой терапии [58]. Индукционное лечение имеет еще одно дополнительное преимущество. Уменьшение размеров опухоли (т. е. понижение стадии заболевания) увеличивает возможность выполнения органосохраняющих операций, что имеет большое психологическое значение для женщин.

Несмотря на то, что крупномасштабные сравнительные рандомизированные исследования [65] не выявили каких-либо статистически значимых различий между влиянием адьювантной и неоадьювантной химиотерапии на общую 5- или 9-летнюю выживаемость, неоадьювантная терапия обеспечивала более высокую безрецидивную выживаемость у пациентов с полной морфологической регрессией опухоли, особенно у лиц моложе 49 лет, получавших эту химиотерапию до операции. Таким образом, исследования

последних лет свидетельствуют, что ответ на неоадьювантную химиотерапию в значительной степени определяется биологическими характеристиками опухоли [66, 67].

Важной задачей системной терапии РМЖ является улучшение безрецидивной и общей выживаемости больных. Показано, что эти показатели зависят в первую очередь от клинического и патоморфологического ответа опухоли на системную терапию. Клинический эффект определяется по изменениям размеров опухоли в молочной железе и регионарных лимфатических узлах, определяемых пальпаторно, с помощью ультразвукового исследования и маммографии и оценивается по шкале RECIST. Следует отметить, что ни один из клинических методов обследования, включая магнитно-резонансную томографию, не позволяет достоверно оценить степень патоморфологических изменений опухоли. Патоморфологическое исследование удаленной опухоли позволяет оценить степень ее повреждения (патоморфоза) в процессе циторедуктивной терапии, при этом обязательна оценка патоморфоза не только в первичной опухоли, но и в метастатически измененных лимфатических узлах. Особое значение придается критерию полного патоморфологического регресса опухоли, поскольку существуют данные о том, что этот показатель коррелирует с показателями 5-летней безрецидивной выживаемости [58].

Важным показателем при патоморфологическом исследовании опухоли является оценка динамики индекса пролиферативной активности Ki-67. Высокие показатели Ki-67 перед началом терапии указывают на возможную чувствительность опухоли к цитотоксической терапии, повышенный индекс Ki-67 в остаточной опухоли после завершения химиотерапии является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на высокую вероятность раннего прогрессирования опухолевого процесса [68–70]. Ядерный антиген Ki-67 входит в состав ядерного матрикса, в течение интерфазы ассоциированного с хромосомами фазы митоза. Анализ экспрессии Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всем его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде. Активно пролиферирующие опухолевые клетки представляют собой «фракцию роста» новообразования. Проллиферативная активность является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Это одна из наиболее важных характеристик фенотипа опухоли, в значительной степени определяющая скорость роста новообразования, риск метастазирования, потенциальный ответ на лечебные мероприятия и исход онкологического заболевания. Оценивать пролиферативную активность

опухолевых клеток необходимо не только для определения биологических характеристик опухолей, но и для селективного подхода к выбору терапии. Индекс пролиферативной активности в различных опухолях имеет разные значения, являясь при этом независимым прогностическим признаком, определяющим клиническое течение и прогноз заболевания. При Ki-67 <15 % опухоль считается менее агрессивной, при показателе >30 % – высокоагрессивной. При высоком уровне Ki-67 опухоль с более высокой вероятностью ответит на химиотерапевтическое лечение. При низком его уровне опухоль (например, молочной железы) при определенных условиях лучше отреагирует на гормонотерапию.

Современные принципы повышения чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию противораковых препаратов. Стволовые опухолевые клетки рака молочной железы

Главным вопросом всей онкологической клинической практики является повышение эффективности терапевтических подходов к лечению, что в первую очередь зависит от чувствительности опухоли к проводимым обработкам. В злокачественных опухолях молочной железы всегда присутствует популяция стволовых опухолевых клеток. Именно эти клетки определяют формирование метастазов, отвечают за прогрессию заболевания и рецидивы после проведенного лечения. Способы повышения чувствительности именно этих клеток к терапевтическому воздействию являются краеугольным камнем всей онкологии.

Повышение общей чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию достигается несколькими, хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике, подходами.

Одним из вариантов повышения общей чувствительности опухоли к лечению является применение цитостатиков в уплотненных режимах, при которых интенсификация терапии достигается за счет сокращения интервала между циклами химиотерапии с 3 до 2 нед. Такие терапевтические режимы обычно проводят с использованием колониестимулирующего фактора для обеспечения защиты кроветворения.

Другим путем улучшения результатов лечения, особенно у пациентов с высокими факторами риска развития рецидивов, является внедрение в схемы лечения новых химиопрепаратов.

Эндокринная терапия также обеспечивает высокий уровень ответа опухоли, что является положительным прогностическим критерием. При этом известно, что уровень токсичности эндокринных препаратов значительно ниже уровня токсичности алкилирующих цитостатиков, что очень важно для определенной категории больных.

Важным терапевтическим направлением в современной онкологической практике является использование различных таргетных препаратов, направленных на общие метаболические пути опухолевых клеток. Используются ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (цетуксимаб) и ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб). Перспективным оказалось изучение ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Семейство PARP состоит из 17 членов, PARP1 и PARP2 участвуют в репарации ДНК. Соответственно ингибирование PARP усиливает антипролиферативную активность агентов, повреждающих ДНК, особенно в случае мутации в генах *BRCA1/2*. В рандомизированном исследовании II фазы было показано, что ингибитор PARP инипариб (BSI-201) достоверно повышал эффективность комбинации гемцитабина с карбоплатином при трижды негативном метастатическом РМЖ [71]. Олапариб был одобрен FDA в январе 2018 г. для лечения метастатического РМЖ пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*. Интересно, что у женщин – носительниц мутаций в гене *BRCA1*, чаще развивается трижды негативный РМЖ, в то время как женщины с мутацией в *BRCA2* склонны к развитию гормон-рецептор-положительного РМЖ с отсутствием экспрессии HER2 [72].

Как показывают исследования последних лет, рак как болезнь гораздо более сложна, чем представлялось ранее. Основным в непредсказуемости ответа болезни на различные терапевтические воздействия и связанной с этим сложности в лечении злокачественных новообразований является тот факт, что сообщество опухолевых клеток неоднородно, и в нем существует популяция обнаруженных в конце прошлого столетия «неубиваемых» стволовых опухолевых клеток, обладающих немислимым потенциалом выживания и размножения. Элиминация стволовых опухолевых клеток может определять эффективность противораковой терапии.

Предположение о существовании стволовой опухолевой клетки было впервые выдвинуто в работах J.E. Dick и соавт. [73, 74], где было показано, что только незначительное количество CD34+CD38– клеток, выделенных из крови больных лейкемией, имеют перевивочный потенциал. Остальные клетки оказались не в состоянии индуцировать развитие рака. В дальнейшем это предположение получило свое подтверждение в исследованиях, проведенных на опухолях различной этиологии [75–82].

Основными «академическими» свойствами, характерными для стволовых опухолевых клеток, являются самоподдержание в ряду неограниченного числа делений, способность производить коммитированную дочернюю клетку, обладающую высоким неконтролируемым пролиферативным потенциалом, но не способную инициировать новую опухоль, устойчивость

к многократной пересадке с сохранением гистологических характеристик опухоли.

Представление о существовании стволовой опухолевой клетки ставит основной вопрос, связанный с возможностью терапевтического изменения статуса опухолевой клетки или ее прямой элиминации. Первым и необходимым условием целевого воздействия на стволовую опухолевую клетку является ее индивидуализация в массе опухолевых клеток.

Существует несколько подходов и методов идентификации стволовых опухолевых клеток. Наиболее принятыми считаются метод лимитирующих разведений (LDA) [83, 84] и метод формирования сфер [85]. В первом случае, используя многочисленные разведения, клеточную культуру титруют до разведения, когда при пересадке трансплантата развития опухоли не происходит. Тестирование большого числа разведений в многочисленных повторях и статистическая обработка результатов позволяют выбрать образец, содержащий одну клетку с необходимым признаком. Метод формирования сфер является классическим способом определения плюрипотентной стволовой клетки, которая в полужидкой среде формирует вокруг себя сферу из клеток-потомков. Для оценки опухолевых свойств полученных сфер используется их последующая трансплантация и цитологическая и биохимическая характеристика опухолевого графта.

В экспериментальной онкологической практике широко используются биохимические маркеры стволовых опухолевых клеток. К сожалению, до настоящего времени не обнаружены универсальные опухолевые маркеры. Наиболее широко распространенными являются CD133 (проминин-1), CD44 (рецептор для гиалуронана), CD166, CD34, CD38 (маркеры острого миелогенного лейкоза), CD138 (маркер для терминально дифференцированных В лимфоцитов), CD24 (маркер фактора эпителиальной клеточной адгезии EpcAM или ESA), B5 (ABCB5-АТФ-связывающий белок) [86].

Еще одним подходом в выявлении стволовых опухолевых клеток является их способность выбрасывать из цитоплазмы определенные липофильные флуоресцентные красители, такие как Хехст (Hoechst) 33342 или родамин-123. Эта особенность позволяет не только идентифицировать стволовые клетки при проточной цитофлуориметрии, но и собирать их для различных исследований как фракцию неокрашенных или слабоокрашенных клеток с помощью сортировки клеток.

Недавно был опубликован подход на примере 2 типов клеток MDA-MB-436 и MCF-7, позволяющий сортировать опухолевые клетки по их способности к деформации. Известно, что стволовая опухолевая клетка способна к миграции и имеет многочисленные нарушения в системах формирования актинового цитоскелета. Подверженные деформации опухолевые

клетки обладают повышенной метастазирующей способностью и способностью формировать мамосферы. С использованием метода проточной селекции по деформационной способности опухолевых клеток была получена популяция клеток, обладающая характеристиками стволовой опухолевой клетки [87].

Выявление в массе опухолевых клеток главной мишени — стволовой опухолевой клетки является приоритетной задачей, за которой с неизбежностью встает вопрос, как убить эту клетку в ее естественных условиях существования.

Свойства данных клеток таковы, что с трудом просматривается эффективная терапия, способная преодолеть «видимую неубиваемость» этого типа клеток (циркулирующие опухолевые клетки, диссеминированные опухолевые клетки, везикулярные щиты, обратный эффект Варбурга) [88, 89]. Стволовые опухолевые клетки, как полагают, участвуют в повторном появлении рака благодаря своим туморогенным свойствам и поддержанию резистентности ко многим обычным терапевтическим воздействиям [90]. Это подкрепляет предположение, что они могут не реагировать на традиционную терапию и вызывать постоянное появление рака. Показано, что стволовые клетки рака груди, растущие в культуре, оказались резистентными к химиотерапевтическим агентам [91], а стволовые опухолевые клетки из лейкемии оказались резистентными к химиотерапевтическим лекарствам, даунорубину и Ara-C [92]. Стволовые опухолевые клетки из поджелудочной железы и толстого кишечника также резистентны к химиотерапии [78], а некоторые

стволовые опухолевые клетки резистентны к радиации [93, 94]. Более того, пациенты с РМЖ обнаруживали более высокую долю клеток со свойствами стволовых опухолевых клеток после химиотерапии [95], указывая тем самым, что терапия может оказаться менее эффективной в отношении убийства стволовых опухолевых клеток, хотя она элиминирует остальные опухолевые клетки.

Механизмы резистентности к лекарствам у стволовых опухолевых клеток изучены недостаточно, но возможные объяснения включают избыточную экспрессию белков, которые откачивают лекарство из клеток, энзимы, которые метаболизируют лекарства, или антиапоптотические белки [96]. В связи с этим разработка целевых, направленных на стволовые опухолевые клетки способов и создание новых препаратов, позволяющих провести полное уничтожение стволовых опухолевых клеток, являются актуальной задачей, а нахождение адекватных методов терапии позволит сделать скачок в лечении злокачественных опухолей.

В последнее время в стволовых опухолевых клетках РМЖ выявляются специфические для них сигнальные каскады, такие как Notch, Wnt, Hippo и Hedgehog, что открывает новые перспективы для таргетной терапии [97].

Таким образом, в настоящее время существует широкий спектр подходов, направленных на диагностику и лечение РМЖ. Как нам кажется, только сочетание адекватных подтипу РМЖ процедур диагностического и клинического характера будет определять успешность лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356–87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
2. Stewart B.W., Wild C. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *World Cancer Rep* 2014.
3. Cheng Y.C., Ueno N.T. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2012;19:191–9. DOI: 10.1007/s12282-011-0276-3.
4. Mackey J.R., Martin M., Pienkowski T. et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:72–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9.
5. Kuraparthi S., Reddy K.M., Yadagiri L.A. et al. Epidemiology and patterns of care for invasive breast carcinoma at a community hospital in Southern India. *World J Surg Oncol* 2007;5:56. DOI: 10.1186/1477-7819-5-56.
6. Фоменко Ю.М., Нурсейтова Р.А. Неоадьювантная химиотерапия местнораспространенного рака молочной железы. *Медицина и экология* 2016;4(81):29–37. [Fomenko Y.M., Nurseitova R.A. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Meditsina i ekologiya = Medicine and Ecology* 2016;4(81):29–37. (In Russ.)].
7. Kotsopoulos J. *BRCA* mutations and breast cancer prevention. *Cancers (Basel)* 2018;10:524. DOI: 10.3390/cancers10120524.
8. De Cicco P., Catani M.V., Gasperi V. et al. Nutrition and breast cancer: a literature review on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients* 2019;11:1514. DOI: 10.3390/nu11071514.
9. Автомонов Д.Е., Пароконная А.А., Любченко Л.Н. и др. Клинико-морфологические характеристики и прогноз *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2012;(1):20–3. [Avtomonov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N. et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of *BRCA*-associated breast cancer in women of the reproductive age. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2012;(1):20–3. (In Russ.)].
10. Skouroliahou M., Grosomanidis D., Massara P. et al. Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *Eur J Nutr* 2018;57:2133–45. DOI: 10.1007/s00394-017-1489-9.
11. Liu Y., Nguyen N., Colditz G.A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's*

- Heal 2015;11:65–77.
DOI: 10.2217/whe.14.62.
12. Liu M.C., Pitcher B.N., Mardis E.R. et al. PAM50 gene signatures and breast cancer prognosis with adjuvant anthracycline- and taxane-based chemotherapy: correlative analysis of C9741 (Alliance). *NPJ Breast Cancer* 2016;2:15023. DOI: 10.1038/npjbcancer.2015.23.
 13. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Данилова Т.В. Подтипы рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(3–4):3–18. [Pak D.D., Rasskazova E.A., Danilova T.V. Subtypes of breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2012;(3–4):3–18. (In Russ.)].
 14. Genetic Testing. Available at: <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/genetic>.
 15. Гришина К.А., Музаффарова Т.А., Хайленко В.А. и др. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(3):36–42. [Grishina K.A., Muzaffarova T.A., Khaylenko V.A. et al. Molecular genetic markers of breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2016;12(3):36–42. (In Russ.)]. DOI: 0.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42.
 16. Esposito A., Criscitiello C., Curigliano G. Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecanermedicalscience* 2015;9:518. DOI: 10.3332/ecancer.2015.518.
 17. Aleskandarany M.A., Green A.R., Benhasouna A.A. et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14. DOI: 10.1186/bcr3084.
 18. Sotiriou C., Neo S.-Y., McShane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393–8. DOI: 10.1073/pnas.1732912100.
 19. Sørlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418–23. DOI: 10.1073/pnas.0932692100.
 20. Prat A., Pineda E., Adamo B. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24(Suppl 2):S26–35. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.008.
 21. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В. и др. Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(3):14–9. [Schepotin I.B., Zotov A.S., Lyubota R.V. et al. The clinical significance of breast cancer stem cells. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2014;(3):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2014-0-3-14-19.
 22. Вторушин С.В., Завьялова М.В., Телегина Н.С. и др. Экспрессия рецепторов к половым гормонам при разных формах прогрессии инвазивного протокового рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2011; (приложение):30–1. [Vtorushin S.V., Zav'jalova M.V., Telegina N.S. et al. Expression of sex hormone receptors in different forms of progression of invasive ductal breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2011;(Suppl):30–1. (In Russ.)].
 23. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492. DOI: 10.1001/jama.295.21.2492.
 24. Ontario Health. Gene expression profiling tests for early-stage invasive breast cancer: a health technology assessment. *Ont Heal Technol Assess Ser* 2020;20:1–234.
 25. Mitra S., Federico L., Zhao W. et al. Rab25 acts as an oncogene in luminal B breast cancer and is causally associated with Snail driven EMT. *Oncotarget* 2016;7:40252–65. DOI: 10.18632/oncotarget.9730.
 26. Li Z.H., Hu P.H., Tu J.H. et al. Luminal B breast cancer: Patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget* 2016;7:65024–33. DOI: 10.18632/oncotarget.11344.
 27. Liu X.Y., Ma D., Xu X.E. et al. Genomic landscape and endocrine-resistant subgroup in estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative, and HER2-negative breast cancer. *Theranostics* 2018;8:6386–99. DOI: 10.7150/thno.29164.
 28. He L., Zhao S., Liu M. et al. The reciprocal influences of prognosis between two types of surgical interventions and early breast cancer patients with diverse luminal subtypes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14912. DOI: 10.1097/MD.00000000000014912.
 29. Abubakar M., Figueroa J., Ali H.R. et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and Ki67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Mod Pathol* 2019;32:1244–56. DOI: 10.1038/s41379-019-0270-4.
 30. Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O. et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1482–5. DOI: 10.1093/jnci/djg050.
 31. Liu H., Fan Q., Zhang Z. et al. Basal-HER2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers. *Hum Pathol* 2008;39:167–74. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.06.012.
 32. Campbell K.J., Dhayade S., Ferrari N. et al. MCL-1 is a prognostic indicator and drug target in breast cancer article. *Cell Death Dis* 2018;9. DOI: 10.1038/s41419-017-0035-2.
 33. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750–67. DOI: 10.1172/JCI45014.
 34. Ellingjord-Dale M., Vös L., Tretli S. et al. Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res* 2017;19. DOI: 10.1186/s13058-016-0798-x.
 35. Fragomeni S.M., Sciallis A., Jeruss J.S. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2018;27:95–120. DOI: 10.1016/j.soc.2017.08.005.
 36. Tishchenko I., Milioli H.H., Riveros C. et al. Extensive transcriptomic and genomic analysis provides new insights about luminal breast cancers. *PLoS One* 2016;11. DOI: 10.1371/journal.pone.0158259.
 37. Van Grembergen O., Bizet M., De Bony E.J. et al. Portraying breast cancers with long noncoding RNAs. *Sci Adv* 2016;2. DOI: 10.1126/sciadv.1600220.
 38. Barton M., Santucci-Pereira J., Vaccaro O.G. et al. BC200 overexpression contributes to luminal and triple negative breast cancer pathogenesis. *BMC Cancer* 2019;19. DOI: 10.1186/s12885-019-6179-y.
 39. Santagata S., Thakkar A., Ergonul A. et al. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. *J Clin Invest* 2014;124:859–70. DOI: 10.1172/JCI70941.
 40. Zubor P., Kubatka P., Kajo K. et al. Why the gold standard approach by mammography demands extension by multiomics? Application of liquid biopsy mirna profiles to breast cancer disease management. *Int J Mol Sci* 2019;20. DOI: 10.3390/ijms20122878.
 41. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3983–8. DOI: 10.1073/pnas.0530291100.
 42. Battula V.L., Shi Y., Evans K.W. et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2012;122:2066–78. DOI: 10.1172/JCI59735.
 43. Yang G., Xue F., Chen X. Prognostic value of different amounts of cancer stem cells

- in different molecular subtypes of breast cancer. *Gland Surg* 2012;1:20–204. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2012.04.02.
44. Economopoulou P., Kaklamani V.G., Siziopikou K. The role of cancer stem cells in breast cancer initiation and progression: potential cancer stem cell-directed therapies. *Oncologist* 2012;17(11):1394–401. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0163.
 45. Кайгородова Е.В. Циркулирующие опухолевые клетки: клиническое значение при раке молочной железы. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2017;72:450–7. [Kaigorodova E.V. Circulating tumor cells: clinical significance in breast cancer. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2017;72(6):450–7. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn833.
 46. Иванов А.А., Попова О.П., Кузнецова А.В. и др. Стволовые опухолевые клетки при раке молочной железы. *Архив патологии* 2015;77:64–7. [Ivanov A.A., Popova O.P., Kuznetsova A.V. et al. Tumor stem cells in breast cancer. *Arhiv patologii* = *Archive of Pathology* 2015;77(5):64–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol201577564-67.
 47. Лобанова Л.Н. Дистанционная лучевая терапия рака молочной железы и ее влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2005;(12):123–7. [Lobanova L.N. External beam radiotherapy of breast cancer and its impact on the cardiovascular system. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* = *Vestnik of the Orenburg State University* 2005;(12):123–7. (In Russ.)].
 48. Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20:497–555. DOI: 10.1097/00000658-189407000-00075.
 49. Качанов И.В., Оганесян Ю.В., Кутуков В.В. и др. Органосохраняющие подходы к хирургическому лечению рака молочной железы. *Астраханский медицинский журнал* 2009;4(1):84–8. [Kachanov I.V., Oganessian J.V., Kutukov V.V. et al. Organ-preserving approaches to surgical treatment of breast cancer. *Astrakhan Medical Journal* 2009;4(1):84–8. (In Russ.)].
 50. Деньгина Н.В., Митин Т.В., Лихачёва А.О. 2016 год: новое в лучевой терапии злокачественных опухолей. *Практическая онкология* 2017;18:125–38. [Dengina N.V., Mitin T.V., Likhacheva A.O. 2016: New directions in radiation therapy. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical oncology* 2017;18(1):125–38. (In Russ.)]. DOI: 10.31917/1801125.
 51. Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М. Лучевая терапия рака молочной железы с учетом факторов прогноза. *Сибирский онкологический журнал* 2015;1(1):76–83. [Simonov K.A., Startseva Z.A., Slonimskaya E.M. Radiation therapy of breast cancer with account prognostic factors. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* = *Siberian journal of oncology*. 2015;1(1):76–83. (In Russ.)].
 52. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Trans Medico-Chirurgical Soc Edinburgh* 1896;15:153–79.
 53. Moo T.A., Sanford R., Dang C. et al. Overview of breast cancer therapy. *PET Clin* 2018;13:339–54. DOI: 10.1016/j.cpet.2018.02.006.
 54. Широкий В.П. Перспективы гормональной терапии рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2006;(3):39–43. [Shirokiy V.P. Prospects of hormonal therapy for breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = *Tumors of female reproductive system* 2006;(3):39–43. (In Russ.)].
 55. Тюляндин С.А. Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы. *Практическая онкология* 2000;(2):3–11. [Tulyandin S.A. Chemotherapy for disseminated breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical oncology* 2000;(2):3–11. (In Russ.)].
 56. Swerdlow A.J., Jones M.E., Brewster D.H. et al. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:375–84. DOI: 10.1093/jnci/dji057.
 57. Сазонов С.В., Казанцева Н.В. Рак молочной железы. Современное содержание понятий: лечебный патоморфоз, ответ опухоли на химиотерапию, морфологический регресс опухоли, прогноз заболевания. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2016;(3):85–96. [Sazonov S.V., Kazantseva N.V. Mammary cancer. Modern concepts of contents: medical pathomorphosis, tumor response to chemotherapy, morphological tumor regression, prognosis. *Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki* = *Journal of Ural Medical Academic Science* 2016;(3):85–96. (In Russ.)]. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96.
 58. Переводчикова Н.И. Неoadъювантная терапия больных местнораспространенным неоперабельным раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология* 2012;(1):21–5. [Perevodchikova N.I. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced inoperable breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya onkologiya, gematologiya i radiologiya* = *Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology* 2012;(1):21–5. (In Russ.)].
 59. Zardavas D., Piccart M. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *Annu Rev Med* 2015;66:31–48. DOI: 10.1146/annurev-med-051413-024741.
 60. Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Крамская Л.В. Эволюция адъювантной химиотерапии при раке молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;3(1):37–44. [Bolotina L.V., Deshkina T.I., Kramskaya L.V. Evolution of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena* = *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014;3(1):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605268.
 61. Martin M., Villar A., Sole-Calvo A. et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a. *Ann Oncol* 2003;14:833–42. DOI: 10.1093/annonc/mdg260.
 62. Stewart D.A., Paterson A.H.G., Ruether J.D. et al. High-dose mitoxantrone-vinblastine-cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for stage III breast cancer: final results of a prospective multicentre study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005;16:1463–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi268.
 63. Perez E.A. Adjuvant therapy approaches to breast cancer: should taxanes be incorporated? *Curr Oncol Rep* 2003;5:66–71.
 64. Gonzalez-Angulo A.M., Walters R., Broglio K. et al. Using response to primary chemotherapy to select postoperative therapy: long-term results from a prospective phase II trial in locally advanced primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:516–21. DOI: 10.3816/CBC.2008.n.063.
 65. Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;96:102. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
 66. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421.
 67. 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;13:2329–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109.

68. Jones R.L., Salter J., A'Hern R. et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:315–23. DOI: 10.1007/s10549-009-0329-x.
69. Tanei T., Shimomura A., Shimazu K. et al. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:155–61. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.10.009.
70. Wada N., Asaga S., Yamauchi C. et al. Breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy have a different clinical significance of the Ki-67 expression before and after the treatment. *Cancer Res* 2010;70:P3–10–28. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS10-P3-10-28.
71. 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. *J Clin Oncol* 2009;27:3–3. DOI: 10.1200/jco.2009.27.18s.3.
72. McCann K.E., Hurvitz S.A. Advances in the use of PARP inhibitor therapy for breast cancer. *Drugs Context* 2018;7. DOI: 10.7573/dic.212540.
73. Lapidot T., Sirard C., Vormoor J. et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994;367:645–8. DOI: 10.1038/367645a0.
74. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3:730–7.
75. Collins A.T., Berry P.A., Hyde C. et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005;65:10946–51. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018.
76. Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E. et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445:111–5. DOI: 10.1038/nature05384.
77. Prince M.E., Sivanandan R., Kaczorowski A. et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:973–8. DOI: 10.1073/pnas.0610117104.
78. Hermann P.C., Huber S.L., Herrler T. et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007;1:313–23. DOI: 10.1016/j.stem.2007.06.002.
79. Schatton T., Murphy G.F., Frank N.Y. et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008;451:345–9. DOI: 10.1038/nature06489.
80. Yang Z.F., Ho D.W., Ng M.N. et al. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 2008;13:153–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.01.013.
81. Eramo A., Lotti F., Sette G. et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008;15:504–14. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402283.
82. Curley M.D., Therrien V.A., Cummings C.L. et al. CD133 expression defines a tumor initiating cell population in primary human ovarian cancer. *Stem Cells* 2009;27:2875–83. DOI: 10.1002/stem.236.
83. Hu Y., Smyth G.K. ELDA: extreme limiting dilution analysis for comparing depleted and enriched populations in stem cell and other assays. *J Immunol Methods* 2009;347:70–8. DOI: 10.1016/j.jim.2009.06.008.
84. Frisan T., Levitsky V., Masucci M. Limiting dilution assay. *Methods Mol Biol* 2001;174:213–6. DOI: 10.1385/1-59259-227-9:213.
85. Cao L., Zhou Y., Zhai B. et al. Sphere-forming cell subpopulations with cancer stem cell properties in human hepatoma cell lines. *BMC Gastroenterol* 2011;11:71. DOI: 10.1186/1471-230X-11-71.
86. O'Brien C.A., Kreso A., Jamieson C.H.M. Cancer stem cells and self-renewal. *Clin Cancer Res* 2010;16:3113–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2824.
87. Zhang Z., Zhang X., Newman K. et al. MicroRNA regulation of oncolytic adenovirus 6 for selective treatment of castration-resistant prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2410–8. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0157.
88. Jinesh G.G., Choi W., Shah J.B. et al. Blebbishields, the emergency program for cancer stem cells: sphere formation and tumorigenesis after apoptosis. *Cell Death Differ* 2013;20:382–95. DOI: 10.1038/cdd.2012.140.
89. Тупицын Н.Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и раке яичников. *Онкогинекология* 2013;(1):12–8. [Tupitsyn N.N. Circulating and disseminated tumor cells in breast cancer and ovarian cancer. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2013;(1):12–8. (In Russ.)].
90. Zhou J., Chen Q., Zou Y. et al. Stem cells and cellular origins of breast cancer: Updates in the rationale, controversies, and therapeutic implications. *Front Oncol* 2019;9:820. DOI: 10.3389/fonc.2019.00820.
91. Wright M.H., Calcagno A.M., Salcido C.D. et al. Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24– and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res* 2008;10:R10. DOI: 10.1186/bcr1855.
92. Ailles L.E., Weissman I.L. Cancer stem cells in solid tumors. *Curr Opin Biotechnol* 2007;18:460–6. DOI: 10.1016/j.copbio.2007.10.007.
93. Bao S., Wu Q., McLendon R.E. et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006;444:756–60. DOI: 10.1038/nature05236.
94. Phillips T.M., McBride W.H., Pajonk F. The response of CD24(–/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1777–85. DOI: 10.1093/jnci/djj495.
95. Yu F., Yao H., Zhu P. et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007;131:1109–23. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.054.
96. Wicha M.S. Cancer stem cell heterogeneity in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:105. DOI: 10.1186/bcr1990.
97. Crabtree J.S., Miele L. Breast cancer stem cells. *Biomedicines* 2018;6. DOI: 10.3390/biomedicines6030077.

Вклад авторов

Д.Н. Стрункин: анализ научной работы, составление черновика рукописи;
 В.В. Конончук: анализ научной работы;
 Л.Ф. Гуляева: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 С.С. Богачев: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;
 А.С. Проскурина: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

D.N. Strunkin: performing research analysis, drafting the article;
 V.V. Kononchuk: performing research analysis
 L.F. Gulyaeva: performing critical revision, adding valuable intellectual content;
 S.S. Bogachev: developing the study concept, drafting the article;
 A.S. Proskurina: performing research analysis and critical revision, adding valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authorsД.Н. Стрункин / D.N. Strunkin: <https://orcid.org/0000-0003-4357-7443>В.В. Конончук / V.V. Kononchuk: <https://orcid.org/0000-0003-4070-2421>Л.Ф. Гуляева / L.F. Gulyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-7693-3777>С.С. Богачев / S.S. Bogachev: <https://orcid.org/0000-0002-2019-9382>А.С. Проскурина / A.S. Proskurina: <https://orcid.org/0000-0002-7650-4331>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование было поддержано бюджетным финансированием по теме государственного задания № FWNR-2022-0016. Анализ современных подходов к диагностике подтипов рака молочной железы проведен при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00319 «Поиск новых мишеней канцерогенеза молочной железы с помощью микроРНК»).**Financing.** The study was supported by state funding on the topic of state assignment No. FWNR-2022-0016. The analysis of modern approaches to diagnosing breast cancer subtypes was carried out with the support of the Russian Science Foundation (grant no. 19-15-00319 “Search for new targets of breast carcinogenesis using microRNA”).