DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-10-18

CC BY 4.0

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНВАЗИВНОГО ДОЛЬКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сендерович А. И.

[1]Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;
[2]ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ; Россия, 121352 Москва, ул. Староволынская, 10

Контакты: Анастасия Ильинична Сендерович *a.senderovich@mail.ru*

Дольковый рак молочной железы – уникальный тип, патогенез которого неразрывно связан с инактивацией гена-супрессора опухоли *CDH1*, кодирующего белок Е-кадгерин. Потеря Е-кадгерина нарушает межклеточную адгезию и полярность, что приводит к диссоциации опухолевых клеток и их характерному инвазивному росту «в один ряд». Инактивация *CDH1* чаще всего происходит в результате усекающих или миссенс-мутаций, а также потери гетерозиготности и служит отличительной чертой как наследственных, так и спорадических форм долькового рака молочной железы. Статус *CDH1* имеет важное прогностическое значение, поскольку он коррелирует с более ранним возрастом возникновения заболевания, повышенным риском метастазирования в нетипичные области (например, желудочно-кишечный тракт, брюшину, яичники) и потенциальной резистентностью к гормональной терапии. Изучение роли гена *CDH1* предоставляет перспективы для развития таргетной терапии и оптимизации подходов к лечению пациентов. Тем не менее для восполнения имеющихся пробелов требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: ген *CDH1*, Е-кадгерин, дискогезия клеток, дольковый рак молочной железы, потеря гетерозиготности, эпителиально-мезенхимальный переход

Для цитирования: Сендерович А. И. Молекулярно-генетические аспекты инвазивного долькового рака молочной железы. Онкопатология 2026;9(1):10–8.
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-10-18

Molecular and genetic aspects of invasive lobular breast cancer

Senderovich A. I.

[1]N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;
[2]Clinical Hospital No. 1 of the Office of the President of the Russian Federation; 10 Starovolynskaya St., Moscow 121352, Russia

Contacts: Anastasiya Il'inichna Senderovich *a.senderovich@mail.ru*

Lobular breast cancer is a unique type with pathogenesis intrinsically linked to inactivation of the tumor suppressor gene *CDH1* which encodes the E-cadherin protein. The loss of E-cadherin disrupts intercellular adhesion and polarity, leading to dissociation of tumor cells and their characteristic "single-file" invasive growth pattern. *CDH1* inactivation most commonly occurs as a result of truncating or missense mutations, as well as loss of heterozygosity, and is a hallmark of both hereditary and sporadic forms of lobular breast cancer. *CDH1* status has important prognostic significance, as it correlates with an earlier age of onset, an increased risk of metastasis to atypical sites (e.g., gastrointestinal tract, peritoneum, ovaries), and potential resistance to hormonal therapy. Studying the role of the *CDH1* gene offers prospects for the development of targeted therapy and optimization of patient treatment approaches. Nevertheless, additional research is required to fill the existing gaps.

Keywords: *CDH1* gene, E-cadherin, cellular dyscohesion, invasive lobular carcinoma, loss of heterozygosity, epithelial-mesenchymal transition

For citation: Senderovich A. I. Molecular and genetic aspects of invasive lobular breast cancer. Onkopatologiya = Oncopathology 2026;9(1):10–8. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-10-18

ВВЕДЕНИЕ

Дольковый рак молочной железы (дРМЖ) представляет собой уникальный, относительно редкий (10–15 % всех случаев рака молочной железы) [1] и клинически значимый подтип, патогенез которого тесно связан с инактивацией гена-супрессора опухоли *CDH1*. Этот ген локализован на хромосоме 16q22.1 и кодирует белок CDH1 (Е-кадгерин) – ключевой кальцийзависимый трансмембранный гликопротеин, неотъемлемый компонент адгезионных контактов между эпителиальными клетками. Е-кадгерин критически важен для поддержания межклеточной адгезии, тканевой полярности и целостности эпителиального слоя.

Потеря или значительное снижение экспрессии Е-кадгерина – определяющая молекулярная характеристика дРМЖ. Нарушение функционирования Е-кадгерина приводит к потере прочной межклеточной связи, вызывая диссоциацию опухолевых клеток. В результате дРМЖ приобретает свой характерный, патогномоничный гистологический характер роста «в один ряд» (рис. 1), при котором отдельные, слабосцепленные клетки инфильтрируют строму, в отличие от сгруппированных кластеров, типичных для протокового рака [2].

МЕХАНИЗМЫ ИНАКТИВАЦИИ ГЕНА *CDH1*

Инактивацию гена *CDH1* вызывают генетические мутации, эпигенетические изменения или комбинация обоих факторов.

Генетические механизмы

Мутации в гене *CDH1* – отличительный признак инвазивного дРМЖ, особенно при наследственных формах. По своему характеру часто это либо усекающие (truncating), либо миссенс-мутации. Усекающие мутации, такие как нонсенс-мутации, приводящие к преждевременному появлению стоп-кодона, или мутации со сдвигом рамки считывания, критически нарушают трансляцию, предотвращая экспрессию полноразмерного белка Е-кадгерина, что приводит к полной потере его функции. В то время как миссенс-мутации, приводящие к аминокислотной замене, способны нарушать функционально важные домены белка, в частности внеклеточный домен, который отвечает за гомофильное связывание Е-кадгерина с белком на соседней клетке [3].

Как видно из рис. 2, экспрессия CDH1 заметно снижена в различных опухолях по сравнению с нормальной тканью (по данным TCGA и UALCAN) [4]. Если сравнивать гистологические подтипы рака молочной железы, то изменения *CDH1* значительно чаще встречаются при дольковом подтипе, чем при протоковом, причем большинство из них представляют собой усекающие мутации (рис. 3). Помимо общеизвестных усекающих мутаций недавние крупномасштабные исследования по секвенированию обнаружили более редкие делеции без сдвига рамки считывания и мутации в сайтах сплайсинга. Эти менее распространенные изменения также способны нарушать функцию Е-кадгерина при дРМЖ, что подчеркивает сложность спектра мутаций в *CDH1*. Они часто существенно препятствуют корректной локализации и адгезии белка. Иногда в результате делеций без сдвига рамки считывания удаляются ключевые внеклеточные кальцийсвязывающие мотивы, необходимые для стабильности адгезивных соединений, что еще больше способствует разрушению контактов между опухолевыми клетками и их последующей дискогезии. Указанные генетические нарушения напрямую коррелируют со снижением экспрессии гена *CDH1* и ассоциированы с инвазивным ростом и неблагоприятным прогнозом заболевания [5].

Большинство мутаций *CDH1* (50 %) затрагивает внеклеточный домен гена (рис. 4). Этот участок служит критической точкой, поскольку образует специфические комплексы с рецептором эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR). Наличие мутации во внеклеточном домене *CDH1* нарушает способность Е-кадгерина к взаимодействию с EGFR, что приводит к повышению активности рецептора, снижению аффинности Е-кадгерина к EGFR, усилению аутофосфорилирования по остаткам тирозина и, в конечном счете, повышению подвижности клеток. Исследования *in vitro* показали, что у клеток с мутацией, обработанных ингибиторами EGFR, снижается подвижность и, теоретически, способность к метастазированию [5].

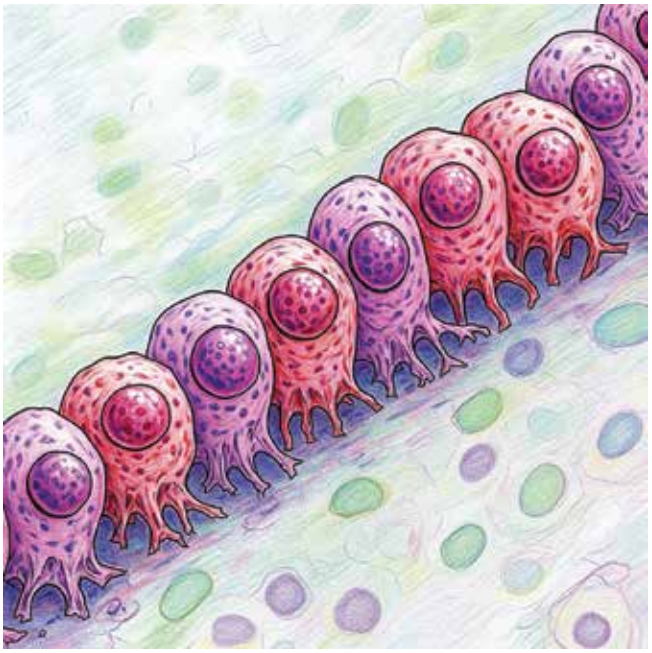


Рис. 1. *Схематическое изображение роста клеток в один ряд при дольковом раке молочной железы*

Fig. 1. *Schematic representation of single-file cell growth in lobular breast cancer*

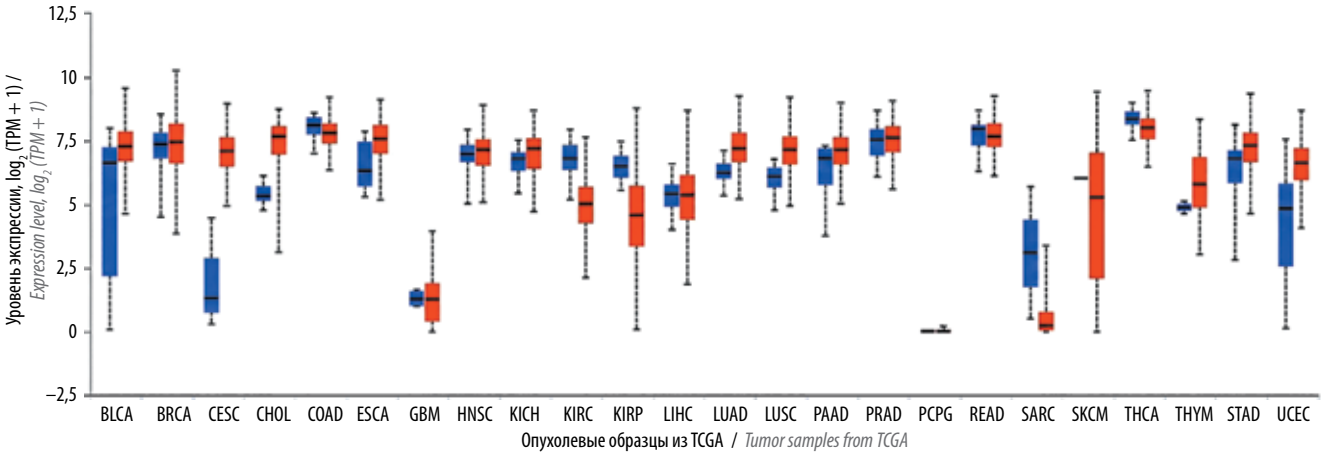


Рис. 2. *Экспрессия CDH1, согласно Атласу генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA), заметно снижена в опухолевых образцах (отмечены красным цветом) по сравнению с нормальными образцами той же ткани (отмечены синим цветом). Получено с помощью TCGA инвазивной карциномы молочной железы (Firehose Legacy), опубликованного на портале UALCAN*

Fig. 2. *CDH1 expression per The Cancer Genome Atlas (TCGA) is significantly decreased in tumor samples (red color) compared to normal samples of the same tissue (blue color). Obtained using TCGA of invasive breast carcinoma (Firehose Legacy) published on the UALCAN portal*

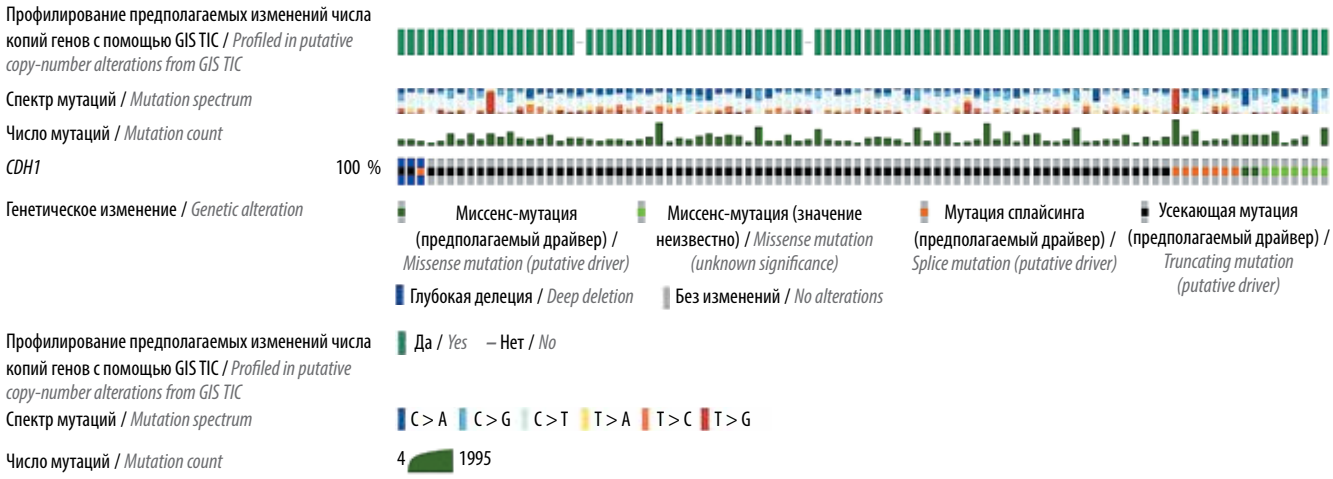


Рис. 3. *Данные о мутациях в гене CDH1, полученные от 94 пациентов с дольковым раком молочной железы, свидетельствуют о распространенности специфических миссенс- и усекающих мутаций. Получено с помощью Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA) инвазивной карциномы молочной железы (Firehose Legacy), опубликованного на портале cBioPortal (https://www.cbioportal.org/study/summary)*

Fig. 3. *Data on CDH1 gene mutations from 94 patients with lobular breast cancer show high frequency of missense and truncating mutations. Obtained using The Cancer Genome Atlas (TCGA) of invasive breast carcinoma (Firehose Legacy) published on the cBioPortal portal (https://www.cbioportal.org/study/summary)*

У лиц, являющихся носителями патогенных или условно патогенных герминальных мутаций в гене *CDH1,* выявлены соматические мутации в опухоли, но не в гене *CDH1*, а в других ключевых драйверных генах [6]. Этот феномен соответствует классической двухударной модели канцерогенеза А. Кнудсона, где 1-й удар – унаследованная инактивация одного аллеля *CDH1*, а 2-й – соматические изменения в других генах, приводящие к онкогенной трансформации [7]. К таким часто мутирующим в опухоли генам относятся *PIK3CA*, *ERBB2*, *CCND1*, *PTEN* и др. Таким образом, при наследственной форме рака инактивация Е-кадгерина происходит за счет герминальной мутации в гене *CDH1*, а последующее развитие опухоли во многом зависит от соматических изменений в других онкогенах и супрессорах опухолей.

Герминальные патогенные мутации в гене *CDH1* впервые идентифицированы в популяции маори (Новая Зеландия) в 1998 г. как основная молекулярная причина синдрома наследственного диффузного рака желудка. Этот аутосомно-доминантный синдром значительно повышает риск развития дРМЖ. Причем у женщин-носительниц, как правило, первым проявлением фенотипа становится дРМЖ, даже при отсутствии персональной или семейной истории диффузного рака желудка [8].

При анализе носительства мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* среди пациентов с дРМЖ установлено,

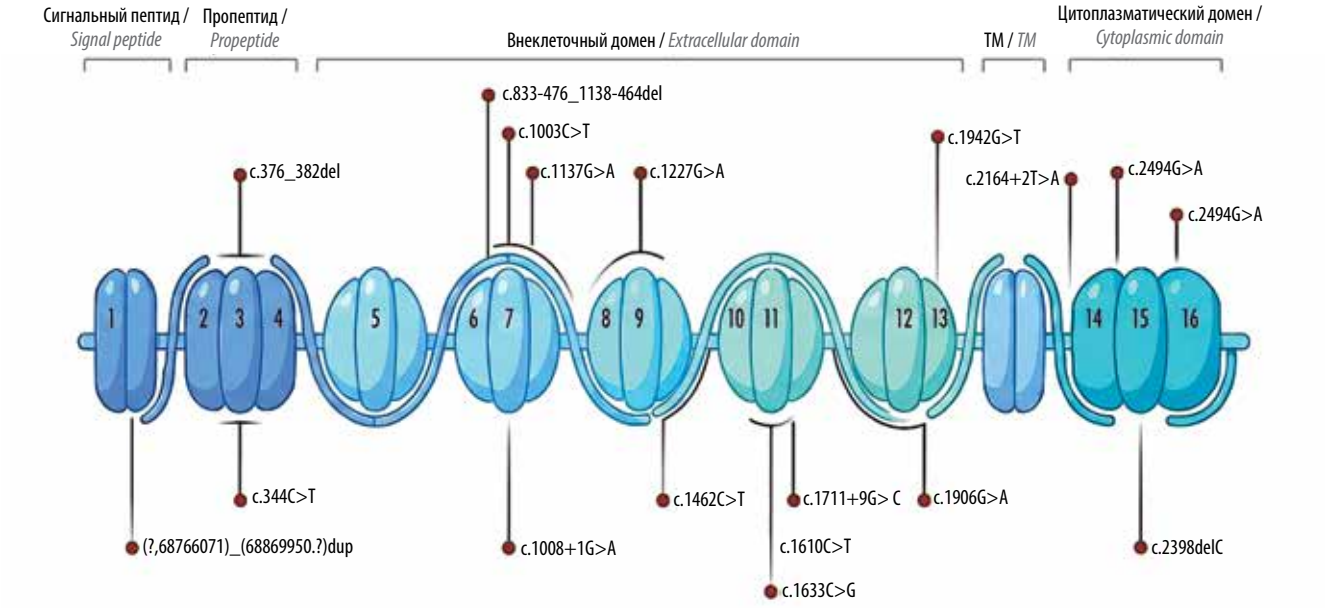


Рис. 4. *Наиболее часто встречающиеся герминальные мутации CDH1. Мутации затрагивают всю кодирующую область: сигнальный пептид, пропептид, внеклеточный, трансмембранный (TM) и цитоплазматический домены*

Fig. 4. *The most common germ line mutations of CDH1. Mutations affect the coding part: signal peptide, propeptide, extracellular, transmembrane (TM) and cytoplasmic domains*

что патогенные варианты, приводящие к возникновению опухоли, в них также встречаются. Однако показано, что мутации в *CDH1* и *BRCA1/2* – взаимоисключающие. Это указывает на то, что наследственный дРМЖ, ассоциированный с мутацией *CDH1*, представляет собой молекулярно и клинически отдельное заболевание, протекающее по механизмам, отличным от *BRCA*-ассоциированного рака, который в первую очередь связан с нарушением системы репарации ДНК [6].

На сегодняшний день Международный консорциум по изучению взаимосвязи рака желудка (International Gastric Cancer Linkage Consortium, IGCLC) сформулировал рекомендации по тестированию пациентов с дРМЖ на наличие мутации в гене *CDH1*. Данное исследование необходимо провести:

1) у пациентов с 2 или более независимыми случаями дРМЖ в одной семье в возрасте моложе 50 лет;
2) у пациентов с двусторонним дРМЖ, диагностированным в возрасте моложе 70 лет (оба критерия без случаев диффузного рака желудка) [9].

В отличие от наследственной формы при спорадическом дРМЖ наблюдается сочетание соматических и герминальных мутаций в гене *CDH1*. Однако при этом мутации зародышевой линии относятся либо к вариантам неясного клинического значения (variant uncertain significance, VUS), либо к условно доброкачественным (likely benign, LB). При этом патогенные соматические мутации и в других генах (*PIK3CA*, *ERBB2, ERBB3, CBFB, FGF3, FGF4, TP53* и др.) также присутствуют [6].

Эти данные подчеркивают молекулярную гетерогенность дРМЖ и указывают на то, что хотя потеря функции Е-кадгерина служит центральным событием в патогенезе опухоли, последующие генетические изменения, определяющие ее агрессивность и клиническое течение, варьируют в зависимости от исходного статуса герминальной мутации гена *CDH1*.

Эпигенетические механизмы

Помимо генетических механизмов утраты экспрессии CDH1 выделяют несколько эпигенетических механизмов утраты белка. Первый из них – гиперметилирование промотора *CDH1*. Раньше предполагали, что это наиболее частый механизм подавления белка при дРМЖ, однако более поздние исследования ставят под сомнение данное предположение. С помощью количественной метилспецифической полимеразной цепной реакции и пиросеквенирования показано, что истинное гиперметилирование промотора в эпителиальных клетках опухоли встречается редко. А предыдущие данные, вероятно, были искажены тем, что метилирование было обнаружено в инфильтрирующих стромальных или иммунных клетках. Таким образом, хотя гиперметилирование и происходит в опухоли, оно больше не считается доминирующим механизмом потери CDH1 при дРМЖ. На сегодняшний день основными эпигенетическими механизмами подавления CDH1 при дРМЖ считаются модификации гистонов и ремоделирование хроматина [10, 11].

Потеря гетерозиготности

Потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) в локусе *CDH1* на хромосоме 16q22.1 – еще один хорошо задокументированный механизм, способствующий инактивации гена. При спорадическом и наследственном дРМЖ LOH часто сопровождает мутацию, укорачивающую белок, она возникает во 2-м аллеле, что фактически приводит к биаллельной инактивации. Эта модель «двойного удара» развития опухоли, такая же как у других опухолевых супрессоров, например *TP53* и *BRCA1*, позволяет объяснить полную потерю экспрессии Е-кадгерина в опухолевых клетках дРМЖ и подтверждает классификацию гена *CDH1* как классического опухолевого супрессора. Рис. 3 наглядно демонстрирует вышеуказанные механизмы, отображая распределение генетических изменений в *CDH1*, по данным cBioPortal. На рисунке показано, что большинство генетических событий представляют собой усекающие мутации (нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания), с более низкой частотой – миссенс-мутации и делеции без сдвига рамки считывания. Распространенность этих изменений в дРМЖ подчеркивает их механистическую значимость для уникальной гистологической картины и течения заболевания. Более того, в контексте *CDH1* LOH иногда нарушаются компоненты сигнального пути Wnt/β-катенин. Потеря Е-кадгерина приводит к высвобождению β-катенина из мембраны, откуда он попадает в ядро и активирует гены, участвующие в пролиферации и выживании, тем самым усугубляя прогрессирование опухоли [12]. Это подтверждает гипотезу, что LOH в локусе *CDH1* способна вызывать более серьезные нарушения передачи сигналов, выходящие за рамки только клеточной адгезии. В результате недавнего исследования, проведенного L. Djerroudi и соавт., показано, что опухоли с биаллельной инактивацией, возникающей либо в результате LOH и мутации, либо в результате 2 мутаций, чаще гистологически демонстрируют высокую степень злокачественности, а при иммуногистохимическом исследовании – снижение окрашивания Е-кадгерином [13]. Эти данные подтверждают функциональные последствия LOH при *CDH1*-дефицитном дРМЖ и подтверждают ее роль в определении агрессивности и прогрессирования опухоли.

Функциональные последствия инактивации *CDH1*

В результате инактивации *CDH1* происходит нарушение адгезионных контактов и апикально-базальной полярности эпителиальных клеток, что приводит к образованию слабосцепленных опухолевых клеток и формированию роста «в один ряд» (см. рис. 1), при котором клетки инфильтрируют стромальную ткань как отдельные единицы, а не как сцепленные кластеры. Этот тип роста не только отличается гистологически, но и затрудняет раннее обнаружение опухоли, поскольку диспергированные клетки с меньшей вероятностью образуют плотные массы, видимые при стандартных методах визуализации. Отсутствие Е-кадгерина также нарушает апикально-базальную полярность, что дополнительно способствует нарушению регуляции архитектуры ткани и аномальной клеточной сигнализации. Потеря Е-кадгерин-опосредованных соединительных комплексов приводит к нарушению пространственной ориентации и направленности сигнализации, что вызывает аберрантную активацию Wnt/β-катенин- и PI3K/AKT-сигнальных путей. Эти пути дополнительно стимулируют выживание и инвазию опухолевых клеток, создавая петлю прямой связи, которая усиливает прогрессирование опухоли в условиях дефицита *CDH1*. Более того, нарушенная адгезия способна приводить к механическому стрессу в микросреде опухоли, изменяя взаимодействия внеклеточного матрикса, что еще больше нарушает полярность [3]. Показано, что эта дезорганизация влияет не только на поведение клеток, но и на иммунологический надзор и эффективность доставки лекарств [14]. В целом потеря адгезии и полярности играет центральную роль в определении агрессивной и такой диагностически неуловимой природы дРМЖ.

Недостаток Е-кадгерина приводит к повышенной инвазивности. Слабосцепленные опухолевые клетки намного легче проникают в окружающие ткани и лимфатическую систему. Результаты исследований показали, что потеря CDH1 связана с повышенным потенциалом метастазирования и более высокой вероятностью распространения в атипичные области, такие как желудочно-кишечный тракт и брюшина, особенно у пациентов с герминальными мутациями *CDH1* [15]. Такая картина метастазирования отражает дискогезивный фенотип клеток дРМЖ, который позволяет им проникать в серозные поверхности и распространяться по брюшине, а не образовывать узлы в легких или печени, как это обычно наблюдается при протоковых карциномах [16]. Кроме того, такая диссоциация клеток затрудняет обнаружение опухоли с помощью традиционных методов визуализации, поскольку опухоли часто имеют диффузное распространение. Даже при наличии метастазов поражения могут казаться незначительными или имитировать доброкачественные состояния, что затрудняет диагностику и лечение. Это подчеркивает важность учета клинических подозрений и молекулярного тестирования, особенно для пациентов-носителей мутаций *CDH1* или имеющих семейный анамнез наследственных синдромов диффузного рака желудка или дРМЖ [5]. К тому же аберрантная передача сигналов β-катенина из-за потери CDH1 способствует активации транскрипции генов, участвующих в деградации внеклеточного матрикса и подвижности эпителия [10]. Эти побочные эффекты позволяют опухолевым клеткам реконструировать окружающую среду и более эффективно преодолевать тканевые барьеры, повышая способность таких

клеток к метастазированию. Таким образом, инвазивный потенциал опухолей, обусловленный дефицитом CDH1, – результат совокупности структурных, молекулярных и сигнальных изменений, которые в целом содействуют системному распространению заболевания.

Эпителиально-мезенхимальный переход

Инактивация CDH1 – ключевой этап эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), процесса, в котором эпителиальные клетки приобретают мезенхимальные черты, такие как подвижность и инвазивность (рис. 5). Во время ЭМП подавление Е-кадгерина позволяет β-катенину отделяться от клеточных соединений и перемещаться в ядро, активируя транскрипционные программы, связанные с прогрессией опухоли. Попав в ядро, β-катенин способен взаимодействовать с факторами транскрипции TCF/LEF, индуцируя экспрессию генов, связанных с ЭМП, таких как *ZEB1*, *TWIST* и *SNAI1*, которые дополнительно подавляют эпителиальные маркеры и содействуют развитию мезенхимальных признаков. Это устанавливает самоусиливающуюся петлю, поддерживающую мезенхимальный фенотип и облегчающую инвазию [10, 17].

Прогностическое значение потери экспрессии *CDH1*

Потеря экспрессии CDH1 – определяющий признак дРМЖ, имеющий важное прогностическое значение. Таким образом, формируется опухоль со своеобразным набором отличительных признаков. Хотя обычно она эстрогенположительная и исторически считается заболеванием с благоприятным прогнозом, новые молекулярные данные свидетельствуют о том, что потеря CDH1 влияет на клиническое течение заболевания. Опухоли с изменениями CDH1 часто имеют больший размер, чаще поражают лимфатические узлы и дают поздние отдаленные метастазы, особенно в желудочно-кишечный тракт, брюшину и яичники. Кроме того, потеря CDH1 связана с дольчатой гистологической картиной, при которой со временем опухоль становится менее восприимчивой к традиционной гормональной терапии, особенно при наличии сопутствующих мутаций (например, в *ERBB2* или *PIK3CA*) [18]. В частности, результаты исследований показали, что опухоли с дефицитом CDH1 часто демонстрируют молекулярные профили, характеризующиеся активацией сигнального пути PI3K и уклонением от иммунного ответа, что снижает чувствительность как к гормональной, так и к иммуномодулирующей терапии [14]. Это позволяет предположить, что статус *CDH1* служит прогностическим биомаркером не только для определения прогноза, но и для оценки терапевтической эффективности, особенно в контексте новых таргетных и иммунных методов лечения [19]. Более того, характерная для карциномы картина отсроченного рецидива указывает на необходимость длительного наблюдения за пациентами с мутацией в *CDH1*. Эти опухоли иногда остаются клинически неактивными до тех пор, пока не проявятся в необычных анатомических областях, что затрудняет выявление рецидивов без тщательного долгосрочного мониторинга.

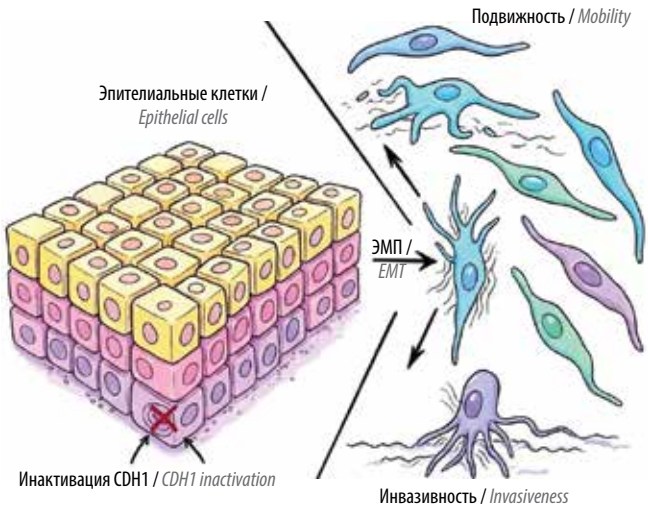


Рис. 5. *Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), в результате которого эпителиальные клетки, прочно связанные с базальной мембраной, приобретают мезенхимальные черты: подвижность и инвазивность*

Fig. 5. *Epithelial-mesenchymal transition (EMT): epithelial cells tightly connected to the basal membrane acquire mesenchymal features, mobility and invasiveness*

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ТЕРАПИИ

Для носительниц патогенных или условно патогенных герминальных мутаций в гене *CDH1* характерен ранний возраст манифестации опухоли. У таких пациенток дРМЖ возникает раньше (в среднем в 42,5 года), чем у носительниц мутаций VUS или LB (в среднем в 51 год) [6].

У пациенток с опухолями, в которых отсутствует экспрессия CDH1, выживаемость значительно ниже, поскольку утрата адгезии и полярности способствует диффузной инвазии и позднему выявлению заболевания, что в конечном итоге ухудшает прогноз. Особенно неблагоприятное течение усугубляется при отсутствии коэкспрессии генов, связанных с адгезией. Это подтверждается рядом исследований, установивших, что у пациенток с раком молочной железы с мутацией в гене *CDH1* долгосрочная выживаемость ниже, чем у пациенток с протоковой карциномой или дольковыми опухолями без таких мутаций [3]. Более того, у пациенток с наследственным раком молочной железы, вызванным герминальными мутациями в гене

CDH1, иногда развивается мультифокальное или двустороннее заболевание, что усложняет лечение и наблюдение [6].

Более агрессивное течение и неблагоприятный прогноз характерны для опухолей с сочетанными мутациями в генах *CDH1* и *ERBB2*, *PIK3CA* или *PTEN*, требующими комбинированной терапии для преодоления механизмов резистентности [3, 20]. Такие опухоли могут быть резистентны к гормональной терапии, особенно к ингибиторам ароматазы, из-за нарушений нижележащих сигнальных путей. Иногда пациенткам с дРМЖ, носительницам патогенных/условно патогенных мутаций в гене *CDH1*, рекомендуют профилактическую мастэктомию, как и носительницам мутаций в генах *BRCA1/2*, из-за высокого риска скрытого или мультифокального заболевания на момент постановки диагноза [21].

Эти данные подтверждают клиническую значимость потери CDH1 не только как диагностического маркера, но и как прогностического показателя. Включение информации о мутации в гене *CDH1* в молекулярные диагностические панели способно помочь в выборе лечения и интенсивности наблюдения. Наряду с этим резистентность к лечению при опухолях с дефицитом CDH1 может быть обусловлена компенсаторной активацией рецепторов факторов роста, таких как IGF1R или HER2, которые обеспечивают альтернативные пути выживания в отсутствие сигнальных путей, опосредованных Е-кадгерином. Воздействие на эти коактивируемые пути, вероятно, улучшит прогноз в некоторых случаях резистентного дРМЖ [3].

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ДИАГНОСТИКИ ДОЛЬКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

По мере углубления понимания патогенеза дРМЖ возникает очевидная необходимость в постоянном пересмотре клинических критериев и диагностических подходов к генетическому скринингу на наличие мутаций в гене *CDH1*.

Например, необходимы точные методы для обнаружения эпигенетического подавления *CDH1*, так как данные существующих исследований показывают редкость истинного метилирования этого гена. Новые технологии, такие как секвенирование метилирования и цифровая капельная полимеразная цепная реакция, помогут улучшить анализ эпигенетической гетерогенности и точность биомаркеров. Также важно идентифицировать сопутствующие мутации, например в генах *ERBB2*, *PIK3CA*, *PTEN* и *TP53*, которые влияют на прогноз и выбор терапии. Комплексное молекулярное профилирование этих изменений поможет в персонализации лечения. Отвечающие на иммунотерапию опухоли дРМЖ считаются «холодными», однако потеря CDH1 способна изменить иммунный ответ. Необходимы исследования для оценки эффективности блокаторов иммунных контрольных точек, особенно в комбинации с методами, повышающими иммуногенность. Доклинические данные указывают на возможность повышения чувствительности к иммунотерапии через воздействие на пути окислительного стресса [22].

Клинические испытания, специфичные для дРМЖ, ассоциированного с мутацией в *CDH1*, в настоящее время крайне ограничены, что создает серьезные трудности в разработке персонализированных и эффективных стратегий лечения для данной уникальной подгруппы пациентов. Поэтому очень важно, чтобы будущие клинические исследования включали более точную молекулярную стратификацию пациентов с дРМЖ. Это предполагает не только подтверждение мутации в *CDH1,* но и анализ других сопутствующих генетических изменений, сигнальных путей и характеристик микроокружения опухоли, которые влияют на ответ на терапию. Идентификация специфических подтипов дРМЖ с *CDH1*-мутацией позволит разрабатывать и тестировать таргетные препараты, нацеленные на эти уникальные молекулярные особенности.

Разработка и валидация новых прогностических и предиктивных биомаркеров имеет решающее значение. Такие биомаркеры можно использовать для прогнозирования риска рецидива и метастазирования, выбора наиболее эффективной линии терапии, мониторинга ответа на лечение в режиме реального времени. В качестве альтернативного метода диагностики рекомендуется использовать жидкостную биопсию. Этот неинвазивный анализ циркулирующей опухолевой ДНК позволит улучшить раннюю диагностику рецидивов. Кроме того, при жидкостной биопсии динамически отслеживается молекулярная эволюция опухоли под воздействием терапии, что помогает в выявлении механизмов резистентности к лечению и своевременной коррекции терапевтической стратегии.

Комплексный анализ мультиомных данных (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) позволит получить беспрецедентно глубокое понимание биологии дРМЖ, связанного с *CDH1*. Интегративный подход выявляет ключевые сигнальные пути, которые активируются или ингибируются в результате потери Е-кадгерина, а также определяет уникальные метаболические особенности этих опухолей.

Идентификация «уязвимых мест» в молекулярном профиле опухолей, обусловленных мутацией *CDH1*, способна открыть совершенно новые терапевтические мишени, включая разработку ингибиторов специфических киназ, восстановление функций потерянных белков или использование подходов синтетической летальности, при которых блокирование одного пути становится смертельным для опухолевой клетки с уже существующей мутацией. Таким образом, интеграция омиксных данных – ключ к разработке истинно персонализированных методов лечения дРМЖ с мутацией *CDH1*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дольковый рак молочной железы представляет собой уникальный молекулярно-генетический подтип опухоли, ключевое событие в патогенезе которого – инактивация гена-супрессора *CDH1*, кодирующего белок Е-кадгерин. Потеря функции Е-кадгерина приводит к нарушению межклеточной адгезии и полярности, что обусловливает характерный гистологический тип роста опухолевых клеток «в один ряд». Инактивация *CDH1* обычно соответствует модели «двух ударов», преимущественно за счет усекающих мутаций и LOH. Часто это сопровождается мутациями в значимых онкогенах, таких как *PIK3CA* и *ERBB2*. Функционально потеря CDH1 способствует инвазии и может инициировать частичный ЭМП. В результате с клинической точки зрения дРМЖ представляет собой агрессивную опухоль с видоизмененным характером метастазирования, низкой выживаемостью и потенциальной резистентностью к стандартной гормональной терапии.

С учетом уникальных характеристик опухоли для улучшения прогноза и персонализации лечения критически важен комплексный молекулярный скрининг мутаций *CDH1* и сопутствующих генетических изменений. Крайне необходима разработка таргетных препаратов, нацеленных на компенсаторные сигнальные пути, возникающие вследствие потери CDH1. Несмотря на ведущиеся разработки таргетных методов, в этой области остаются существенные пробелы. Дальнейшие шаги должны включать расширение возможностей молекулярно-генетического тестирования, совершенствование диагностики и проведение клинических исследований, специфичных для дРМЖ. Понимание и устранение последствий потери CDH1 на всех уровнях от молекулярной биологии до клинического ведения – ключевой фактор значительного улучшения прогноза пациенток с этим малоизученным подтипом рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Corso G., Shen S., Criscitiello C. et al. Invasive lobular carcinoma: strategies and perspectives from the lobular breast cancer research group. Cancer Treat Rev 2025;140:103001. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.103001
2. Riedlinger G.M., Joshi S., Hirshfield K.M. et al. Targetable alterations in invasive pleomorphic lobular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res 2021;23:7. DOI: 10.1186/s13058-020-01385-5
3. Mitchell G., Mitchell M.G., Akinbo P. The role of the *CDH1* gene in the pathogenesis and progression of lobular breast cancer. Cureus 2025;17:e89290. DOI: 10.7759/cureus.89290
4. Chandrashekar D.S., Karthikeyan S.K., Korla P.K. et al. UALCAN: an update to the integrated cancer data analysis platform. Neoplasia 2022;25:18–27. DOI: 10.1016/j.neo.2022.01.001
5. Corso G., Intra M., Trentin C. et al. *CDH1* germline mutations and hereditary lobular breast cancer. Fam Cancer 2016;15:215–9. DOI: 10.1007/s10689-016-9869-5
6. Corso G., Marino E., Zanzottera C. et al. *CDH1* genotype exploration in women with hereditary lobular breast cancer phenotype. JAMA Netw Open 2024;7:e247862. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.7862
7. Knudson A.G. Two genetic hits (more or less) to cancer. Nat Rev Cancer 2001;1:157–62. DOI: 10.1038/35101031
8. Corso G., Magnoni F., Bogani G. et al. Hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome associated with germline *CDH1* variants: focus on lobular breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2025;151:164. DOI: 10.1007/s00432-025-06222-w
9. Blair V.R., McLeod M., Carneiro F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol 2020;21:e386–97. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9
10. Berx G., van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 2009;1:a003129. DOI: 10.1101/cshperspect.a003129
11. Bouras E., Karakioulaki M., Bougioukas K.I. et al. Gene promoter methylation and cancer: an umbrella review. Gene 2019;710: 333–40. DOI: 10.1016/j.gene.2019.06.023
12. Song P., Gao Z., Bao Y. et al. Wnt/β-catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy. J Hematol Oncol 2024;17:46. DOI: 10.1186/s13045-024-01563-4
13. Djerroudi L., Bendali A., Fuhrmann L. et al. E-cadherin mutational landscape and outcomes in breast invasive lobular carcinoma. Mod Pathol 2024;37:100570. DOI: 10.1016/j.modpat.2024.100570
14. Ciriello G., Gatza M.L., Beck A.H. et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. Cell 2015;163:506–19. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.033
15. El-Hage A., Ruel C., Afif W. et al. Metastatic pattern of invasive lobular carcinoma of the breast-emphasis on gastric metastases. J Surg Oncol 2016;114:543–7. DOI: 10.1002/jso.24362
16. Inoue M., Nakagomi H., Nakada H. et al. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. Breast Cancer 2017;24:667–72. DOI: 10.1007/s12282-017-0753-4
17. Mani S.A., Guo W., Liao M.-J. et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. Cell 2008;133:704–15. DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027
18. Ross J.S., Wang K., Sheehan C.E. et al. Relapsed classic E-cadherin (*CDH1*)-mutated invasive lobular breast cancer shows a high frequency of *HER2* (*ERBB2*) gene mutations. Clin Cancer Res 2013;19:2668–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0295
19. Sikora M.J., Jankowitz R.C., Dabbs D.J., Oesterreich S. Invasive lobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrine therapy and hormone response in model systems. Steroids 2013;78:568–75. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.11.002
20. Ping Z., Siegal G.P., Harada S. et al. *ERBB2* mutation is associated with a worse prognosis in patients with *CDH1* altered invasive lobular cancer of the breast. Oncotarget 2016;7:80655–63. DOI: 10.18632/oncotarget.13019
21. Corso G., Montagna G., Figueiredo J. et al. Hereditary gastric and breast cancer syndromes related to *CDH1* germline mutation: a multidisciplinary clinical review. Cancers (Basel) 2020;12(6):1598. DOI: 10.3390/cancers12061598
22. Kaelin W.G. Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. Nat Rev Cancer 2005;5:689–98. DOI: 10.1038/nrc1691

ORCID автора / ORCID of author
Сендерович А. И. / Senderovich A. I.: https://orcid.org/0000-0003-2213-5785

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.01.2026. **Принята к публикации:** 28.02.2026. **Опубликована онлайн:** 07.04.2026.
Article submitted: 13.01.2026. **Accepted for publication:** 28.02.2026. **Published online:** 07.04.2026.