Шурпач А.А., Красный С.А., Хоров А.О., Третьяк И.Ю., Жаврид Э.А.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Shurpach A., Krasny S., Khorov A., Tratsiak I., Zhavrid E.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Рак молочной железы с гиперэкспрессией HER-2: клиничко-морфологические особенности в белорусской популяции

Breast Cancer with Overexpression of HER-2:
Clinical and Morphological Features in the Belarusian Population

Резюме

Цель исследования. Определить клиничко-морфологические и биологические характеристики опухолевого процесса у пациентов с гиперэкспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER-2).

Материалы и методы. Материалом послужили данные республиканского канцер-регистра о 128 пациентах, страдающих раком молочной железы с распространенностью процесса в пределах T0-4N2-3M0 с гиперэкспрессией HER-2, получавших адъювантное лечение трастузумабом в РНПЦ ОМР в 2006–2015 гг.

Результаты. Отмечена высокая частота установления диагноза при наиболее распространенных размерах первичного очага и степени вовлечения регионарных лимфатических узлов (T4N3, 31,3%). Наблюдалась зависимость выживаемости без прогрессирования заболевания от размеров первичного очага (T4 vs T0-3) и массивности поражения лимфатических узлов (N2 vs N3) ($p=0,003$; $p=0,008$). Общая выживаемость зависела только от размеров первичного очага ($p=0,03$) и не зависела от поражения регионарного лимфоаппарата. Общая 3-летняя выживаемость пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2, составила 78,3% (SE 4,0%), 3-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания – 61,4% (SE 4,6%). У пациентов с люминальным В (HER-2-позитивным) подтипом выживаемость без прогрессирования заболевания была выше, чем при HER-2-позитивном (нелюминальном) подтипе ($p=0,041$). При этом различия в общей выживаемости при люминальном В (HER-2+) и HER-2-позитивном подтипах выявлены не были; возможно, данные результаты связаны с ограниченным периодом наблюдения.

Заключение. Проведен анализ клиничко-морфологических характеристик опухолевого процесса у пациентов с гиперэкспрессией HER-2. На наш взгляд, худший прогноз при РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 частично может быть связан не только с более агрессивным фенотипом опухоли (так, высокодифференцированные карциномы встречались только в 1,6% случаев HER-2-гиперэкспрессирующего РМЖ), но и с большим местным распространением опухолевого процесса к моменту установления диагноза (T4N3 в 31,3% случаев).

Ключевые слова: рак молочной железы, HER-2, гиперэкспрессия HER-2, трастузумаб, клиничко-морфологические характеристики.

Abstract

Purpose. To determine the clinical, morphological and biological characteristics of the tumor process in patients with overexpression of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2).

Materials and methods. The data of the Republic Cancer Registry on 128 patients with breast cancer (cT0-4N2-3M0) with overexpression of HER-2/neu, who received adjuvant treatment with trastuzumab at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre in the period from 2006 to 2015, were studied.

Results. There was a high frequency of the most advanced sizes of the primary focus and the degree of regional lymph nodes involvement (T4N3, 31.3%). There was the dependence of progression-free survival on the size of primary tumor (T4 vs T0-3) and the massiveness of lymph node involvement (N2 vs N3) ($p=0.003$; $p=0.008$). Overall survival depended only on the size of the primary focus ($p=0.03$) and did not depend on the lesion of the regional lymph system. The overall three-year survival rate of patients with breast cancer with overexpression of HER-2 was 78.3% (SE 4.0%), the three-year progression-free survival rate was 61.4% (SE 4.6%). In patients with luminal B (HER-2-positive) subtype, the progression-free survival was higher than with the HER-2-positive (non-luminal) subtype ($p=0.041$). At the same time, there were no differences in overall survival for luminal B (HER-2+) and HER-2-positive subtypes; it is possible that these results are associated with the limited observation period.

Conclusion. We analyzed the clinical and morphological characteristics of the tumor process in patients with HER-2 overexpression. In our opinion, the worst prognosis in breast cancer with HER-2 overexpression may be partially associated not only with a more aggressive tumor phenotype (highly differentiated carcinomas were found only in 1.6% of HER-2-overexpressing breast cancer), but also with a large local spread of the tumor process by the time of establishing the diagnosis (T4N3 in 31.3% of cases).

Keywords: breast cancer, HER-2, overexpression of HER-2, trastuzumab, clinical and morphological features.

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении последних нескольких десятилетий является одной из главных причин смертности от онкопатологии среди женского населения. Были приложены огромные усилия, чтобы охарактеризовать данное злокачественное новообразование и расширить спектр лечебных мероприятий для улучшения результатов ведения пациентов. Разработано несколько классификаций, включая гистологические и молекулярные подтипы. Наиболее используемым является подразделение РМЖ на следующие молекулярно-генетические подтипы: люминальный А, люминальный В (высокий ki-67), люминальный В (HER-2+), HER-2+, триплет-негативный. HER-2+ РМЖ ассоциирован с более высоким уровнем злокачественности, более агрессивным фенотипом и худшим прогнозом при отсутствии лечения, чем его более распространенный аналог с отсутствием гиперэкспрессии HER-2 и наличием в опухоли рецепторов к эстрогену и прогестерону (HER-2-/HR+) [1].

Ген рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER-2, HER-2/neu, c-erbB-2) локализован на хромосоме 17q. HER-2 является членом семейства HER (EGFR/HER-1, HER-2, HER-3, HER-4) трансмембранных рецепторов с тирозинкиназной активностью [2]. Это семейство

рецепторов участвует в коммуникациях клетка – клетка и клетка – строма в основном посредством процесса, известного как трансдукция сигнала, в котором внешние факторы роста, или лиганды, влияют на транскрипцию различных генов, фосфорилируя или дефосфорилируя ряд трансмембранных белков и промежуточные продукты внутриклеточной передачи сигналов, многие из которых обладают ферментативной активностью. Распространение сигнала происходит, когда ферментативная активность одного белка включает ферментативную активность следующего белка в пути. Активация рецептора требует трех переменных: лиганда, рецептора и партнера по димеризации. После того как лиганд связывается с рецептором, этот рецептор должен взаимодействовать с другим рецептором идентичной или родственной структуры в процессе, известном как димеризация, чтобы запустить фосфорилирование и активировать сигнальные каскады. Следовательно, после связывания лиганда с членом семейства EGFR рецептор может димеризоваться с различными членами семейства (EGFR, HER-2, HER-3 или HER-4). Он может димеризоваться с таким же членом семейства (гомодимеризация) или может димеризоваться с другим членом семейства (гетеродимеризация). Специфические остатки тирозина на внутриклеточной части рецептора HER-2/neu, которые фосфорилируются и, следовательно, активируют сигнальные пути, зависят от лиганда и партнера по димеризации. Широкое разнообразие лигандов и внутриклеточные перекресты с другими путями обеспечивают значительное разнообразие передачи сигналов. Несмотря на то что определенный лиганд для HER-2 до сих пор не был идентифицирован, HER-2 является предпочтительным партнером по димеризации для других членов семейства. Гетеродимеры HER-2 более стабильны, и их передача сигналов более эффективна, чем комбинации рецепторов без HER-2 [2].

Важным отличием HER-2-опосредованной клеточной передачи сигналов является лиганд-независимая аутодимеризация и фосфорилирование и лиганд-зависимая гетеродимеризация и фосфорилирование HER-2 с каждым из других членов его семейства HER. Из этих димеризаций три являются актуальными для HER-2+ ПМЖ: 1) гетеродимеризация EGFR/HER-2 позволяет рециклировать EGFR, а не деградировать (что обычно происходит при активации), способствуя устойчивой сигнальной способности; 2) гомодимеризация HER-2/HER-2 ведет к активации пути RAS/MAPK и не прямой активации пути PI3K/AKT; 3) гетеродимеризация HER-2/HER-3 способствует фосфорилированию HER-2 и активации киназного домена HER-3, что приводит к чрезвычайно мощной стимуляции нижестоящего онкогенного пути PI3K/AKT, выходящего за рамки аутофосфорилирования HER-2 [1, 2].

Амплификация гена HER-2 и/или сверхэкспрессия белка были идентифицированы в 10–34% инвазивных форм рака груди [3]. В отличие от множества других эпителиальных злокачественных новообразований, при раке молочной железы амплификация гена HER-2 всегда связана со сверхэкспрессией белка HER-2 (p185neu), а частота сверхэкспрессии единичных копий чрезвычайно редка [4]. Амплификация гена HER-2 при раке молочной железы связана с повышенной пролиферацией, подвижностью клеток, инвазивностью опухолей, более быстрым развитием регионарных и отдаленных метастазов, ускоренным ангиогенезом и снижением апоптоза [5].

Для измерения статуса HER-2/neu в клинических образцах рака молочной железы используются как морфологические, так и молекулярные методы. В подавляющем большинстве случаев аномалии экспрессии HER-2 на уровне гена, передачи генетической информации или белка были связаны с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы независимо от статуса лимфатических узлов. Из 107 исследований с участием 39 730 пациентов 95 (88%) исследований определили, что либо амплификация гена HER-2, либо сверхэкспрессия белка HER-2 (p185neu) предсказывали исход болезни при одномерном или многомерном анализе. В 68 (73%) из 93 исследований, в которых использовался многомерный анализ данных по исходам, неблагоприятная прогностическая значимость сверхэкспрессии гена HER-2 или белка не зависела от других прогностических переменных. Только в 13 (12%) исследованиях не было выявлено корреляции между статусом HER-2 и клиническим исходом. Из этих 13 исследований 8 (62%) использовали иммуногистохимию (ИГХ) на залитых парафином тканях в качестве метода обнаружения HER-2/белка, 2 (15%) использовали флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), 2 (15%) использовали анализ по Саузерну, и 1 (7%) использовал метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР). Из 15 исследований, в которых использовалась методика FISH, 13 (87%) показали одномерную прогностическую значимость амплификации гена, а 11 из них (85%) также показали прогностическую значимость при многомерном анализе. В 2 исследованиях, в которых использовались методы обнаружения амплификации гена HER-2 с помощью хромогенной гибридизации *in situ* (CISH), было обнаружено, что амплификация HER-2 является независимым предиктором результата при многофакторном анализе. Однако интерпретация этих исследований осложняется тем фактом, что большинство исследований включали пациентов, получавших различные схемы системной адъювантной терапии. Таким образом, прогностическая ценность сверхэкспрессии HER-2 в отсутствие какой-либо системной адъювантной терапии не совсем уточнена [2].

Частота HER-2-позитивности в вышеупомянутых 107 исследованиях составляла 22,2% с диапазоном от 9% до 74%. Показатель HER-2-положительных результатов был аналогичным для ИГХ – 22% (диапазон 10–74%) и FISH – 23,9% (диапазон 14,7–68%). При этом большинство исследователей в настоящее время сообщают, что истинно положительные показатели находятся в диапазоне 15–20%. Показатель HER-2-положительных результатов может быть выше при тестировании мета-статических поражений [2].

Избыточная экспрессия HER-2 неизменно связана с более высокой степенью злокачественности и обширными формами протоковой карциномы *in situ* (DCIS) и комедо-типом DCIS. Частота HER-2-позитивности при DCIS варьировала в диапазоне 24–38%, что, по-видимому, немного выше, чем при инвазивном РМЖ [6]. Регулярное тестирование статуса HER-2 в DCIS широко не проводится. При этом инвазивная карцинома, которая развивается в сочетании с HER-2-положительной DCIS, может иногда не иметь HER-2-положительного статуса, что привело исследователей к выводу, что амплификация гена HER-2 может не требоваться для местного прогрессирования РМЖ [7]. По сравнению с инвазивной

протоковой карциномой (IDC) амплификация гена HER-2 встречается значительно реже при инвазивной дольковой карциноме (ILC) (<10%), однако также связана с неблагоприятным исходом [8]. Положительность HER-2 связана исключительно с плеоморфным вариантом инвазивной дольковой карциномы и не встречается при классической форме [9].

Сверхэкспрессия HER-2 также наблюдается при маммарной и экстрамаммарной болезни Педжета [11]. При РМЖ у мужчин частота HER-2-позитивности была ниже, чем у женщин, при этом у мужчин гиперэкспрессия HER-2 также была ассоциирована с неблагоприятным исходом [12, 13]. Так, в исследовании A. Pich et al. ретроспективно проанализированы данные 50 мужчин (средний возраст 62,2 года) с инвазивной протоковой карциномой молочной железы. В однофакторном анализе сверхэкспрессия белков c-myc, c-erbB-2 и p53 достоверно коррелировала с прогнозом. Средняя выживаемость составила 96 месяцев для c-erbB-2-отрицательных и 39 месяцев – для c-erbB-2-положительных пациентов ($P=0,02$). В многофакторном анализе только иммунореактивность c-erbB-2 и p53 сохраняла независимое прогностическое значение. Все 9 пациентов, которые не экспрессировали белки c-erbB-2 и p53, были живы через 58 месяцев, тогда как ни один из 14 пациентов, экспрессирующих оба белка, не выжил через 61 месяц наблюдения ($P=0,0002$) [12]. В аналогичном исследовании Wang-Rodriguez J. et al. было рассмотрено 65 случаев РМЖ у мужчин. Гиперэкспрессия HER-2/neu наблюдалась у 9% пациентов и была связана с более короткой безрецидивной выживаемостью ($P<0,0001$) и с вовлеченностью в опухолевый процесс лимфатических узлов ($P=0,08$) [13].

Молекулярные исследования наследственного рака молочной железы, включая случаи с герминальными мутациями BRCA1/BRCA2, обнаружили стабильно более низкую частоту HER-2-положительного статуса данных опухолей [14]. В саркомах молочной железы и филоидных опухолях не выявлено гиперэкспрессии HER-2 [15]. При этом низкоуровневая сверхэкспрессия HER-2/neu была идентифицирована в биоптатах доброкачественных заболеваний молочной железы и связана с более высоким риском последующего инвазивного РМЖ [16].

Амплификация HER-2 сильно коррелирует со степенью злокачественности опухоли как при инвазивной протоковой, так и при инвазивной дольковой карциноме. Так, в исследовании Rosenthal S.I. et al. только в одном из 73 случаев инвазивной протоковой карциномы низкой степени злокачественности и в одном из 67 случаев инвазивной дольковой карциномы низкой степени злокачественности была выявлена амплификация HER-2, обнаруженная с помощью FISH [10].

Таким образом, гиперэкспрессия HER-2 является уникальной биологической характеристикой, выделяющей данные новообразования в отдельный подтип, ассоциированный, по данным ряда исследователей, с неблагоприятными молекулярно-биологическими характеристиками опухоли. На наш взгляд, целесообразно уточнение в белорусской популяции клинико-морфологических характеристик рака молочной железы со сверхэкспрессией HER-2 с последующим проведением тщательно спланированного исследования по поиску биомаркеров, предсказывающих резистентность к таргетной терапии, в частности к наиболее широко используемому моноклональному антителу – трастузумабу.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинико-морфологические и биологические характеристики опухолевого процесса у пациентов с гиперэкспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER-2).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные Белорусского канцер-регистра о 128 пациентах, страдающих раком молочной железы с распространенностью процесса в пределах T0-4N2-3M0 с гиперэкспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER-2), получавших адъювантное лечение трастузумабом в РНПЦ ОМР в период с 2006 по 2015 г. Во всех наблюдениях имелась морфологическая верификация диагноза и гиперэкспрессия HER-2/неу, подтвержденная методом ИГХ или FISH. Для определения распространенности опухолевого процесса выполнялись: клинический осмотр, маммография, ультразвуковое исследование молочной железы, органов брюшной полости, радионуклидное исследование костей скелета, рентгенография органов грудной клетки. В ряде случаев искомые данные отсутствовали в связи с ретроспективным характером материала. Возраст старше 75 лет, наличие первично-множественных заболеваний, непрослеженная судьба пациентов являлись критериями исключения из исследования.

Анализируемые признаки включали: биографические данные (дата рождения, дата смерти), клинические данные (cTNM, максимальный размер опухоли – при ультразвуковом, маммографическом исследовании, клиническом осмотре), патоморфологические характеристики опухоли по результатам исследования трепан-биоптата и послеоперационного материала (гормон-рецепторный статус опухоли, уровень экспрессии HER-2/неу, степень злокачественности опухоли, результаты FISH, ПТИ), данные, связанные со специальным лечением (проведение неоадъювантной химиотерапии, режимы, даты начала проведения неоадъювантной полихимиотерапии (НПХТ), дата оперативного лечения, объем адъювантной терапии – дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на основной очаг и зоны регионарного метастазирования, гормоно-, биотерапия, дата прогрессирования, дата окончания специального лечения перед прогрессированием).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ диагностических и лечебных мероприятий произведен у 128 (100%) пациентов. Средний возраст пациентов составил $50,5 \pm 10,1$ года.

Медиана наблюдения составила 43,1 месяца (24,5–70,4 месяца). Клинические параметры пациентов приведены в табл. 1.

Очевидно, что преобладающее число пациентов имели наибольшие размеры первичного очага (категория T4) и максимальную вовлеченность лимфатических узлов (категория N3). Полученные нами данные согласуются с данными зарубежных исследователей о более распространенном опухолевом процессе к моменту установления диагноза у пациентов с гиперэкспрессией HER-2 [17]. Следует отметить, что, по нашим данным, категории T4 (vs T0-3) и N3 (vs N2) статистически значимо снижали выживаемость без прогрессирования заболевания ($p=0,003$;

Таблица 1
Клинические параметры пациентов, страдающих РМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu

Table 1
Clinical parameters of patients with breast cancer with overexpression of HER-2/neu

	N2 (n, %)	N3 (n, %)
T0	0 (0%)	2 (1,6%)
T1	9 (7,0%)	17 (13,3%)
T2	18 (14,0%)	20 (15,6%)
T3	5 (3,9%)	7 (5,5%)
T4	10 (7,8%)	40 (31,3%)
Итого	128 (100%)	

$p=0,008$) (рис. 1, 2). Однако общая выживаемость статистически значимо различалась только в зависимости от размеров первичного очага (T4 vs T0-3, $p=0,03$), но не от степени вовлеченности регионарного лимфатического аппарата (N2 vs N3).

При анализе степени опухолевой дифференцировки отмечено превалирование в структуре опухолей умеренно дифференцированных карцином (G2 в 54,7% случаев), низкодифференцированных (G3 в 43,7%), при этом следует отметить крайне низкую долю высокодифференцированных опухолей (1,6%).

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования заболевания в зависимости от размеров первичного очага (T0-3 vs T4) у пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2

Fig. 1. Progression-free survival depending on the size of the primary lesion (T0-3 vs T4) in patients with breast cancer with HER-2 overexpression

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования заболевания в зависимости от степени поражения регионарных лимфатических узлов (N2 vs N3) у пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2

Fig. 2. Progression-free survival depending on the degree of regional lymph node involvement (N2 vs N3) in patients with breast cancer with HER-2 overexpression

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани на основе материала, полученного при трепан-биопсии или при исследовании послеоперационного материала (до проведения системного лечения), проведено 128 (100%) пациентам. В тканях 51 (39,8%) новообразования присутствовали рецепторы к эстрогенам и прогестерону, в 6 (4,7%) – только к эстрогенам, в 3 (2,3%) – только к прогестерону, в 68 (53,1%) случаях в ткани опухоли отсутствовали рецепторы и к эстрогенам, и к прогестерону. Гормонотерапия как часть специального лечения использована в 54 (42,2%) случаях. Применялись тамоксифен, ингибиторы ароматазы и двусторонняя овариоэктомия.

У 128 (100%) пациенток определены молекулярно-генетические подтипы опухоли (табл. 2).

Таблица 2
Молекулярно-генетические подтипы опухоли пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER-2)

Table 2
Molecular-genetic tumor subtypes of breast cancer patients with overexpression of receptor 2 of the human epidermal growth factor (HER-2)

Молекулярно-генетические подтипы опухоли	n	%
Люминальный В (HER-2/neu-позитивный)	57	44,5
HER-2/neu-позитивный (нелюминальный)	71	55,5
Всего	128	100

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась адъювантная химиотерапия, а также биотерапия трастузумабом. При проведении цитостатического лечения использовались схемы AC, AT, CAF, таксаны в монорежиме, капецитабин в монорежиме и винорельбин в монорежиме. Радикальное хирургическое вмешательство выполнено в абсолютном большинстве случаев – у 127 (99,3%) пациентов. Наиболее часто выполняемыми операциями являлись мастэктомия типа Маддена – в 101 случае (79,5%) и подкожная мастэктомия – в 12 случаях (9,5%), реже выполнялись: радикальная резекция молочной железы (9 случаев, 7,1%), мастэктомия по Пейти (2 случая, 1,6%), ампутиация молочной железы (2 случая, 1,6%), мастэктомия по Холстеду (1 случай, 0,8%).

Общая 3-летняя выживаемость пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2, в исследуемой когорте (n=128) составила 78,3% (SE 4,0%) (рис. 3).

Трехлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 61,4% (SE 4,6%) (рис. 4).

У пациентов с люминальным В (HER-2/неу-позитивным) подтипом выживаемость без прогрессирования заболевания была выше, чем при HER-2/неу-позитивном (нелюминальном) подтипе (p=0,041) (рис. 5). При этом различия в общей выживаемости при люминальном В (HER-2+) и HER-2-позитивном подтипах выявлены не были.

Рис. 3. Общая выживаемость пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2

Fig. 3. Overall survival of patients with breast cancer with HER-2 overexpression

Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования заболевания пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 (T0-4N2-3M0)

Fig. 4. Progression-free survival in patients with breast cancer with HER-2 overexpression (T0-4N2-3M0)

Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования заболевания в зависимости от молекулярно-генетических подтипов опухоли у пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 (T0-4N2-3M0)

Fig. 5. Progression-free survival depending on molecular-genetic tumor subtypes in patients with breast cancer with overexpression of HER-2 (T0-4N2-3M0)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования нами проведен анализ клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса пациентов, страдающих раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2. Отмечена высокая частота установления диагноза при наиболее распространенных размерах первичного очага и степени вовлечения регионарных лимфатических узлов (T4N3, 31,3%). При этом наблюдалась зависимость выживаемости без прогрессирования заболевания от размеров первичного очага (T4 vs T0-3) и массивности поражения лимфатических узлов (N2 vs N3) ($p=0,003$; $p=0,008$). Следует отметить, что общая выживаемость зависела только от размеров первичного очага ($p=0,03$) и не зависела от поражения регионарного лимфоаппарата. Полученные нами данные согласуются с выводами зарубежных исследователей о худшем прогнозе при РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 [1]. На наш взгляд, частично это может быть связано не только с более агрессивным фенотипом опухоли (так, по нашим данным, высокодифференцированные карциномы встречались только в 1,6% случаев HER-2-гиперэкспрессирующего РМЖ), но и с большим местным распространением опухолевого процесса к моменту установления диагноза.

У пациентов с люминальным В (HER-2/неу-позитивным) подтипом выживаемость без прогрессирования заболевания была выше, чем при HER-2/неу-позитивном (нелюминальном) подтипе ($p=0,041$). При этом различия в общей выживаемости при люминальном В (HER-2+) и HER-2-позитивном подтипах выявлены не были; возможно, данные результаты связаны с ограниченным периодом наблюдения.

Таким образом, в связи с достаточно высокой частотой встречаемости гиперэкспрессии рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (15–30% инвазивных карцином молочной железы), данными об ассоциации с большим распространением опухолевого процесса к моменту клинической манифестации, подтвержденными нами данными о более неблагоприятном прогнозе, с клинической точки зрения необходимо как можно более быстрое определение оптимальной тактики лечения. С учетом биологических особенностей HER-2-гиперэкспрессирующих подтипов особенно важно принятие решения о тактике молекулярной терапии. Соответственно, актуально проведение исследования, направленного на поиск молекулярных предикторов резистентности к таргетной терапии у данной категории пациенток.

Исследование выполнено в рамках задания 03.26 «Разработать и внедрить метод определения индивидуальной чувствительности к тарсустумабу пациенток с HER-2-неу-позитивным раком молочной железы» подпрограммы «Онкологические заболевания» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kreutzfeldt J., Rozeboom B., Dey N., De P. (2020) The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res*, no 10 (4), pp. 1045–1067.
2. Ross J.S., Slodkowska E.A., Symmans W.F., Pusztai L., Ravdin P.M., Hortobagyi G.N. (2009) The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*, no 14 (4), pp. 320–68. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0230.
3. Schechter A., Stern D., Vaidyanathan L. (1984) The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*, no 312, pp. 513–516. doi.org/10.1038/312513a0.
4. Kallioniemi O.P., Kallioniemi A., Kurisu W. (1992) ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, no 89 (12), pp. 5321–5325. doi:10.1073/pnas.89.12.5321.
5. Moasser M.M. (2007) The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, no 26 (45), pp. 6469–87. doi: 10.1038/sj.onc.1210477.
6. Meijnen P., Peterse J.L., Antonini N., Rutgers E.J., van de Vijver M.J. (2008) Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer*, no 98 (1), pp. 137–142. doi:10.1038/sj.bjc.6604112.
7. Park K., Han S., Kim H.J., Kim J., Shin E. (2006) HER2 status in pure ductal carcinoma in situ and in the intraductal and invasive components of invasive ductal carcinoma determined by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology*, no 48 (6), pp. 702–7. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02403.x.
8. Ristimäki A., Sivula A., Lundin J., Lundin M., Salminen T., Haglund C., Joensuu H., Isola J. (2002) Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res*, no 62 (3), pp. 632–5.
9. Simpson P.T., Reis-Filho J.S., Lambros M.B., Jones C., Steele D., Mackay A., Iravani M., Fenwick K., Dexter T., Jones A., Reid L., Da Silva L., Shin S.J., Hardisson D., Ashworth A., Schmitt F.C., Palacios J., Lakhani S.R. (2008) Molecular profiling pleomorphic lobular carcinomas of the breast: evidence for a common molecular genetic pathway with classic lobular carcinomas. *J Pathol*, no 215 (3), pp. 231–44. doi: 10.1002/path.2358.
10. Rosenthal S.I., Depowski P.L., Sheehan C.E., Ross J.S. (2002) Comparison of HER-2/neu oncogene amplification detected by fluorescence in situ hybridization in lobular and ductal breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, no 10 (1), pp. 40–6. doi: 10.1097/00129039-200203000-00007.
11. Fu W., Lobocki C.A., Silberberg B.K., Chelladurai M. and Young S.C. (2001) Molecular markers in Paget disease of the breast. *J. Surg. Oncol*, no 77, pp. 171–178. doi: 10.1002/jso.1090.
12. Pich A., Margaria E., Chiusa L. (2000) Oncogenes and male breast carcinoma: c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J Clin Oncol*, no 18 (16), pp. 2948–56. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2948.
13. Wang-Rodriguez J., Cross K., Gallagher S., Djahanban M., Armstrong J.M., Wiedner N., Shapiro D.H. (2002) Male breast carcinoma: correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Mod Pathol*, no 15 (8), pp. 853–61. doi: 10.1097/01.MP.0000022251.61944.1D.
14. Palacios J., Robles-Frias M.J., Castilla M.A., López-García M.A., Benítez J. (2008) The molecular pathology of hereditary breast cancer. *Pathobiology*, no 75 (2), pp. 85–94. doi: 10.1159/000123846.
15. Yonemori K., Hasegawa T., Shimizu C., Shibata T., Matsumoto K., Kouno T., Ando M., Katsumata N., Fujiwara Y. (2006) Correlation of p53 and MIB-1 expression with both the systemic recurrence and survival in cases of phyllodes tumors of the breast. *Pathol Res Pract*, no 202 (10), pp. 705–12. doi: 10.1016/j.prp.2006.05.006.
16. Stark A., Hulka B.S., Joens S., Novotny D., Thor A.D., Wold L.E., Schell M.J., Melton L.J. 3rd, Liu E.T., Conway K. (2000) HER-2/neu amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer. *J Clin Oncol*, no 18 (2), pp. 267–74. doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.267.
17. Mi-Jung Kim, Jae Y Ro, Sei-Hyun Ahn, Hak Hee Kim, Sung-Bae Kim, Gyungyub Gong (2006) Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol*, no 37 (9), pp. 1217–26. doi: 10.1016/j.humpath.2006.04.015.

Подана/Submitted: 16.08.2021

Принята/Accepted: 19.09.2021

Контакты/Contacts: shurpach@tut.by