

Г.Ф. Мирюсупова<sup>1,2</sup>, Г.А. Хакимов<sup>1,2</sup>, Н.Р. Шаюсупов<sup>2</sup>

## Клинические характеристики HER2- позитивного рака молочной железы

<sup>1</sup> Ташкентский педиатрический медицинский институт,

<sup>2</sup> Ташкентский городской онкологический диспансер,  
г. Ташкент, Узбекистан

Рак молочной железы занимает 1 место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований женского населения Республики Узбекистан. По данным 598 больных раком молочной железы в 109 (18,2%) случаев изучены биологические особенности Her2/neu- позитивного рака молочной железы, кроме того в 31 случае иммуногистохимический анализ на Her2/neu установлен как «+2», FISH-реакция не проводилась. Среди заболевших Her2/neu- гиперэкспрессирующим раком молочной железы пациентки коренного этноса (узбечки) составили 54%. В целом среди больных Her2/neu позитивным раком молочной железы отмечено преобладание местнораспространённых форм заболевания. Люминальный В с гиперэкспрессией Her2/neu (45%)- средний возраст больных составил 50,4±13,2 года, средний уровень Ki67- 37,8%; Her2/neu- гиперэкспрессирующий рак молочной железы (55%)- средний возраст пациенток 51,3±9,2 лет, средний уровень Ki67- 47,1%.

**Ключевые слова:** Her2/neu- гиперэкспрессирующий рак молочной железы, клинические характеристики

Известно, что около 22% больных ранним РМЖ являются Her2- позитивными; в 35% случаев – у больных местнораспространённым и метастатический РМЖ, в 40% отёчно-инфильтративный РМЖ также являются HER2-позитивными [4, 5]. Установлено, что в 90-95% случаев, гиперэкспрессия HER2 связана с амплификацией гена *erbB2/neu*, что в свою очередь приводит к повышению уровня мРНК и увеличению экспрессии белка HER2 на поверхности опухолевых клеток РМЖ [1].

HER2-позитивный РМЖ ассоциируется с ухудшением общей и безрецидивной выживаемости больных, а также является предсказательным фактором в отношении снижения эффективности лечения тамоксифеном [2, 6]. Интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования заболевания в головной мозг составляет в среднем 21 мес., в то время как при HER2-отрицательном РМЖ- 48 мес. [3].

Целью нашего исследования явилось изучение клинического «портрета» столь агрессивной формы РМЖ, как HER2-позитивный.

### Материалы и методы

Проанализированы медицинские карты 598 больных РМЖ, находящихся на лечении в Ташкентском городском онкологическом диспансере. Установлено, что в 337 (56,4%) случаях был люминальный подтип рака молочной железы, у 109 (18,2%) больных- HER2-позитивный рак, у 121 (20,2%) больной — трижды-негативный РМЖ, а у 31 (5,2%) больной был диагностирован рак с HER2 как «+2» реакцией, требующей FISH реакции, которая не проводилась.

### Результаты

Отмечено, что из 109 больных HER2-позитивным РМЖ у 49 (45%) пациенток- это люминальный В подтип (коэкспрессия ER+HER2+) РМЖ, а у 60 больных – выявлена сверхэкспрессия HER2, без экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER-PR-). При этом 59 (54%) пациентов относились к коренной народности, а 50 (46%) — к другим народностям. В семейном анамнезе 3 (2,8%) больных отмечен РМЖ по материнской линии.

Проведение FISH-реакции для исключения или подтверждения амплификации гена *erbB2/neu* потребовалась в 54 случаях; в 23 из них, она была выполнена (табл. 1).

У больных, с установленной по данным иммуногистохимического исследования опухоли реакцией HER2 как «+2» (n=31), которым не проводилась, требуемая FISH- реакция, в 8 случаях — установлено отсутствие рецепторов эстрогена и прогестерона, а в 23 случаях — был рецептор-позитивный РМЖ.

**Таблица 1. Результаты проведения FISH -реакции у больных РМЖ (n=23)**

Молекулярно-биологический подтип РМЖ	FISH-реакция	
	положительная	Отрицательная
Люминальный В- ER+ без гиперэкспрессии HER2 (n=121)	-	4 (3,3%)
Люминальный В – ER+ с гиперэкспрессией HER2 (n=49)	3 (6,1%)	-
HER2- экспрессирующий РМЖ (n=60)	9 (15%)	-
Трижды-негативный РМЖ (n=121)	-	7 (5,8%)

У больных HER2-положительным РМЖ, в 42 (38,5%) случаях изучен индекс пролиферативной активности в опухолевой клетке Ki-67. При люминальном В с гиперэкспрессией HER2, Ki-67 определен у 23 (46,9%) пациенток, средний показатель которого равнялся 37,8%. У 60 больных с HER2-сверхэкспрессирующим подтипом РМЖ Ki-67 оценен в 19 (31,7%) случаях при среднем уровне 47,1% (табл. 2).

**Таблица 2. Возраст больных HER2-положительным раком молочной железы (n=109)**

Возраст больных	Люминальный В, ER+ HER2 экспрессирующий подтип РМЖ (n=49)	HER2-сверхэкспрессирующий подтип РМЖ (n=60)
20-30 лет	3 (6,1%)	1 (1,7%)
31-40 лет	9 (18,4%)	6 (10%)
41-50 лет	12 (24,5%)	14 (23,3%)
51-60 лет	10 (20,4%)	31 (51,7%)
61-70 лет	12 (24,5%)	5 (8,3%)
71-80 лет	3 (6,1%)	3 (5%)

У больных с HER2-положительным РМЖ, отмечено преобладание местнораспространённых форм, у 9 (8,3%) больных был первичный метастатический и у 8 (7,3%) — ранний рак (табл. 3).

**Таблица 3. Распределение по стадии заболевания больных HER2-положительным раком молочной железы (n=109)**

Стадия заболевания	Люминальный В, ER+ HER2 позитивный подтип РМЖ (n=49)	HER2-положительный, ER – негативный РМЖ (n=60)
T1N0M0	3 (6,1%)	5 (8,3%)
T1N1M0	3 (6,1%)	2 (3,3%)
T1N2M0	1 (2%)	2 (3,3%)
T2N0M0	13 (26,5%)	15 (25%)
T2N1M0	10 (20,4%)	15 (25%)
T2N2M0	7 (14,3%)	5 (8,3%)
T2N3M0	1 (2%)	-
T3N0M0	1 (2%)	2 (3,3%)
T3N1M0	2 (4,1%)	3 (5%)
T3N2M0	2 (4,1%)	2 (3,3%)
T4N0M0	-	1 (1,7%)
T4N1M0	1 (2%)	1 (1,7%)
T4N2M0	1 (2%)	2 (3,3%)
Тлюб.Нлюб. М1	4 (8,2%)	5 (8,3%)

Частота встречаемости HER2-сверхэкспрессирующего РМЖ в популяционном масштабе требует дальнейшего изучения. HER2-положительный РМЖ, несмотря на применение таргетной терапии, характеризуется неблагоприятным прогнозом особенно при местнораспространённых формах. Проведение таргетной терапии, несмотря на её стоимость, сужено в терапевтическое «окно» возрастом больных, т.к. имеет как прямой, так и кумулятивный кардиотоксический эффект в комплексном лечении больных РМЖ. При местнораспространённых формах HER2-положительного РМЖ часто обладающего чертами воспалительного, не всегда возможно проведение хирургического этапа лечения.

Ранние сроки развития рецидива заболевания и отдаленных метастазов HER2-положительного местнораспространенного РМЖ, приводят к снижению качества жизни больных, ранней инвалидизации, особенно при метастазировании в центральную нервную систему.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Богатюк М.В., Кайгородова Е.В., Завьялова М.В. и др. Функциональные особенности белка теплового шока 27 кДа (Hsp27) при диссонансе амплификации гена *serbB2/neu* и экспрессии рецептора *Her2/neu* на мембране опухолевых клеток рака молочной железы // *Вопр.онкол.* – 2014. – Т. 60. – № 6. – С. 713-717.
2. Кампова-Полевая Е.Б., Портной С.М. Актуальные аспекты клинической маммологии. – Москва: Авторская академия, 2014. – С. 289- 314.
3. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга // *Вопр.онкол.* – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 347-351.
4. Семиглазов В.Ф., Божок А.А., Семиглазова Т.Ю. и др. HER2- позитивный рак молочной железы: стандартное и двойное таргетное лечение // *Вопр.онкол.* – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 341-346.
5. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: клинико-экспериментальные исследования // *Вопр.онкол.* – 2016. – Т. 62. – № 2. – С. 208-213.
6. Mithin Vinod Shan, Anne E. Wiktor, Reid G. Meyer et al. Change in Pattern oh *HER2* Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) Results in Breast Cancer Submitted for FISH Testing: Experience of a Reference Laboratory Using US Food and Drug Administration Criteria and American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Guidelines // <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.8983>
7. Shan S.S., Ketterling R.P., Goets M.P., et al. Impact of American Pathologists guideline recommendation on HER2 interpretation in breast cancer // *Hum.Path.* – 2010. – Vol. 41. – P. 103-106.

Поступила в редакцию 15.12.2016 г.

*G.F. Miryusupova<sup>1,2</sup>, G.A. Khakimov<sup>1,2</sup>,  
N.R. Shayusupov<sup>2</sup>*

### **Clinical characteristics of HER2-positive breast cancer**

<sup>1</sup> Tashkent Pediatric Medical Institute

<sup>2</sup> Oncological Clinic of Tashkent City  
Tashkent, Republic of Uzbekistan

Breast cancer ranks the first place in the structure of morbidity and mortality from malignant tumors of the female population of the Republic of Uzbekistan. According to data of 598 patients with breast cancer biological features of HER2/neu-positive breast cancer were studied in 109 (18.2%) cases/ In addition in 31 cases the immunohistochemical analysis on HER2/neu was established as “+2”, the FISH-test was not conducted. Among patients with HER2/neu-overexpressing breast cancer the patients of the indigenous ethnos (Uzbeks) were 54%. In general among patients with HER2/neu-positive breast cancer the prevalence of locally advanced forms of the disease was noted. Luminal B with HER2/neu-overexpression (45%) — the average age of patients was  $50.4 \pm 13.2$  years, the average level of Ki67 was 37.8%; HER2/neu-overexpressing breast cancer (55%) — the average age of patients was  $51.3 \pm 9.2$  years, the average level of Ki67 was 47.1%.

Key words: HER2/neu-overexpressing breast cancer, clinical characteristics