

УДК 618.19-006.6:612.086

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ HER2 СТАТУСА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А.Б. Байжигитов*

Представлены результаты изучения HER2 статуса при раке молочной железы.

*Ключевые слова:* рак молочной железы; иммуногистохимия; HER2 статус; рецепторы.

---

## DETECTION OF HER2 STATUS IN BREAST CANCER BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY METHOD

*A.B. Bayzhigitov*

The article presented results of studying of HER2 status in breast cancer.

*Keywords:* breast cancer; immunohistochemistry; HER2 status; receptors.

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Во всем мире ежегодно регистрируется более миллиона женщин РМЖ [1–3].

HER2 – мембранный белок, тирозиновая протеинкиназа семейства рецептора эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый геном человека ERBB2. Амплификация или повышенная экспрессия гена HER2 играет важную роль в патогенезе и прогрессировании определённых агрессивных типов РМЖ. Является важным биомаркером и терапевтической мишенью приблизительно для 30 % больных РМЖ [2, 4–7].

Семейство белков ErbB включает 4 мембрано-связанных тирозиновых протеинкиназ (типичный представитель – рецептор эпидермального фактора роста, или ErbB-1, а также ErbB-3 и ErbB-4). Все они состоят из внеклеточного лиганд-связывающего домена, трансмембранного домена и внутриклеточного домена. Внутриклеточный домен отвечает за связывание с целым рядом сигнальных белков и имеет как лиганд-зависимые, так и лиганд-независимые активности. HER2 образует как гомодимер, так и гетеродимеры со всеми остальными членами семейства ErbB, причём именно Her-2 является предпочтительным партнёром димеризации для других рецепторов ErbB. Димеризация рецептора приводит к аутофосфорилированию тирозиновых остатков цитоплазматического домена белка и инициирует ряд сигнальных путей [5, 8].

Зрелый белок состоит из 1233 аминокислот, молекулярная масса 137,9 кДа. Включает внекле-

точный домен с 7 участками N-гликозилирования, трансмембранный фрагмент и цитозольный домен, состоящий из протеинкиназного участка и трёх участков связывания белков [1, 6].

Амплификация или повышенная экспрессия гена ERBB2 наблюдается в трети случаев РМЖ [2, 9]. Белок ассоциирован с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом [8]. Повышенная экспрессия этого белка также наблюдается в клетках рака яичников, желудка и матки [4].

Целью настоящего исследования является определение частоты экспрессии HER2 на госпитальной популяции у больных с инвазивным раком молочной железы.

**Материал и методы исследования.** Исследование проспективное, когортное. Материалом исследования явились 330 пациенток РМЖ (инвазивные формы). Период исследования составил 1 год (с мая 2014 г. по апрель 2015 г.). Материал для иммуногистохимического исследования образцов опухоли получался с помощью трепан-биопсии. Были изучены рецепторы эстрогенов и прогестеронов, HER2, ядерный антиген Ki-67 (пролиферативная активность).

Критерии включения были следующие: пациентки с впервые установленным диагнозом РМЖ, инвазивная форма роста, возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Анализ и статистическая обработка полученных результатов выполнялись при помощи специализированного программного обеспечения для

проведения статистических исследований SPSS версии 22.0 ("SPSS", США).

При помощи компьютерной статистической программы рассчитывали параметры описательной статистики (среднее значение показателей, стандартное отклонение, медиану, минимум, максимум, 25-, 75-перцентиль).

Категориальные переменные были оценены по частоте встречаемости и в процентах. Для всех переменных рассчитывался 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) по Sison & Glaz (Sison, C.P and J. Glaz., 1995).

**Результаты исследования.** В исследовании приняли участие 330 пациентов женского пола, отвечающие всем критериям включения/исключения. Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил  $54,4 \pm 11,7$  года (медиана – 54,0 года, минимальный возраст – 20,0 лет, максимальный возраст 87,0 лет). Этнически 234 пациентки (70,9 %) принадлежали к азиатской расе, а 96 (29,1 %) – к европеоидной.

У 245 (74,2 %) пациентов был определен статус менопаузы, из них 230 (93,9 %) находились в постменопаузе, в пременопаузе – 14 (5,7 %), у 1 (0,4 %) пациента статус менопаузы не определен.

Клиническая стадия I РМЖ встречалась у 36 (10,9 %), стадия II – у 220 (66,7 %), стадия III – у 70 (21,2 %) и стадия IV – у 4 (1,2 %) пациентов.

Наиболее часто встречающимся видом инвазивного РМЖ среди пациентов исследования была инвазивная протоковая карцинома (268 пациентов – 81,2 %). Инвазивная лобулярная карцинома выявлена у 26 (7,9 %) пациентов. Гистологический тип опухоли остался неизвестен у 2 (0,6 %) пациентов. Другие типы инвазивного РМЖ обнаружены у 34 (10,3 %) пациентов. Среди пациентов с другими типами инвазивного РМЖ преобладала метапластическая карцинома, которая встречалась у 8 из 34 (23,5 %) пациентов.

Высокодифференцированная степень РМЖ (G1) была обнаружена у 14 (4,2 %) пациентов. Умеренно дифференцированная (G2) степень встречалась у 166 (50,3 %) пациентов. Низкодифференцированная (G3) была определена у 115 (34,8 %) пациентов. Степень не могла быть определена (GX) у 29 (8,8 %) пациентов. Определение степени злокачественности проводилось у 329 пациентов.

Определение степени злокачественности проводилось методом Scarff-Bloom-Richardson в модификации Elston & Ellis. Степень I была выявлена у 43 (13,1 %; 95 % ДИ 7,6; 19,1) пациентов. Степень II была обнаружена у 149 (45,3 %; 95 % ДИ 39,8; 51,3) пациентов. Степень III встречалась у 137 (41,6 %; 95 % ДИ 36,2; 47,6) пациентов.

Было обнаружено, что II и III степени встречаются практически у одинакового количества пациентов: 45,3 и 41,6 % пациентов, соответственно.

#### **Иммуногистохимическое (ИГХ)**

##### **исследование**

**Статус HER2.** Определение экспрессии HER2 было проведено на всей популяции исследования (330 пациентов). Статус HER2 0 (отрицательная экспрессия) был выявлен у 25 (7,6 %; 95 % ДИ 2,1; 13,3) пациентов. Статус HER2 1+ (отрицательная экспрессия) был определен у 168 (50,9 %; 95 % ДИ 45,5; 56,6) пациентов. Статус HER2 2+ (сомнительная экспрессия) был выявлен у 48 (14,5 %; 95 % ДИ 9,1; 20,2) пациентов. Статус HER2 3+ (положительная экспрессия) был определен у 89 (27,0 %; 95 % ДИ 21,5; 32,7) пациентов.

Нами также была изучена экспрессия рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона), которая проводилась на 329 пациентах исследования.

**Рецепторы эстрогенов.** Отрицательная экспрессия рецепторов эстрогенов наблюдалась у 83 (25,2 %; 95 % ДИ 20,7; 30,0) пациентов. Положительная экспрессия была выявлена у 246 (74,8 %; 95 % ДИ 70,2; 79,6) пациентов.

**Рецепторы прогестерона.** Отрицательная экспрессия рецепторов прогестерона наблюдалась у 143 (43,5 %; 95 % ДИ 38,0; 49,0) пациентов. Положительная экспрессия рецепторов прогестерона была определена у 186 пациентов (56,5 %; 95 % ДИ 51,1 – 62,1) пациентов.

**Индекс Ki67.** Слабая экспрессия Ki67 наблюдалась у 71 (21,6 %; 95 % ДИ 15,8; 27,4) пациента. Умеренная экспрессия была выявлена у 104 (31,6 %; 95 % ДИ 25,8; 37,4) пациентов. Интенсивная экспрессия была определена у 154 (46,8 %; 95 % ДИ 41,0; 52,6) пациентов.

##### **Выводы**

1. Статус HER2 1+ (отрицательная экспрессия) был определен в 56,6 % случаев инвазивного рака молочной железы.

2. Сомнительная экспрессия выявлялась у 14,5 % пациенток, а положительная экспрессия была определена у 27,0 % больных раком молочной железы

3. Изучение экспрессии данного белка HER2 имеет значение для выбора правильной тактики лечения.

##### **Литература**

1. Becker J.C., Muller-Tidow C., Serve H. et al. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy // World J. Gastroenterol. 2012. V. 12 (21). P. 3297–305.
2. Bianchi F., Tagliabue E., Ménard S., Campiglio M. Fhit expression protects against HER2-driven breast

- tumor development: unraveling the molecular interconnections // *Cell Cycle*. 2007. V. 6 (6). P. 643–6.
3. Dave B., Migliaccio I., Gutierrez M.C. et al. Loss of phosphatase and tensin homolog or phosphoinositol-3 kinase activation and response to trastuzumab or lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancers // *J Clin Oncol*. 2011. V. 29. P. 166–173.
  4. Del Bimbo A., Meoni M., Pala P. (2010). “Accurate evaluation of HER-2 amplification in FISH images”. *Imaging Systems and Techniques (IST)*, 2010 IEEE International Conference on: 407–10.
  5. Gori S., Sidoni A., Colozza M. et al. EGFR, pMAPK, pAkt and PTEN status by immunohistochemistry: Correlation with clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab // *Ann Oncol*. 2009. V. 20. P. 648–654.
  6. Laudadio J., Quigley D.I., Tubbs R., Wolff D.J. HER2 testing: a review of detection methodologies and their clinical performance // *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2007. V. 7 (1). P. 53–64.
  7. Ménard S., Casalini P., Campiglio M. et al. Role of HER2/neu in tumor progression and therapy // *Cell. Mol. Life Sci*. 2007. V. 61 (23). P. 2965–78.
  8. Ross J.S., Fletcher J.A., Linette G.P. et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy // *Oncologist*. 2003. V. 8 (4). P. 307–25.
  9. Tural D., Serdengecti S., Demirelli F. et al. Clinical significance of p95HER2 overexpression, PTEN loss and PI3K expression in p185HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies // *Br J Cancer*. 2014. V. 15. № 110 (8). P. 1968–76.