

Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович

РЕЦЕПТОРИ HER2 NEU В НЕОАД'ЮВАНТНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ
РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИКафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Представлений огляд зарубіжної літератури, присвяченої прогностичному значенню визначення Her2 neu рецепторів при неoad'ювантній хімотерапії раку молочної залози. Єдиної думки щодо про-

гностичної цінності визначення стану цього рецептора немає.

Ключові слова: рак молочної залози, неoad'ювантна хімотерапія, Her2 neu рецептори.

Her2 neu рецептори є одним із представників трансмембранних тирозинкіназ. Вони не мають власного ліганду і не взаємодіють із жодним чинником росту, однак включаються в інші гетероструктури за участю тирозинкіназних рецепторів [3]. Особливого значення набуло визначення ампліфікації цих рецепторів у зв'язку з впровадженням у практику цитостатика герцептину, який являє собою моноклональні антитіла, які блокують Her2 neu [2].

У багатьох країнах визначення стану Her2 neu рецепторів стає обов'язковим дослідженням поряд з іншими пухлинними маркерами для визначення прогнозу раку молочної залози. Однак єдиної думки щодо прогностичної цінності визначення стану цього рецептора немає [8,9]. Загалом існуючі дані можна згрупувати в кілька положень. Відмічено негативний вплив ампліфікації рецептора Her2 neu на безрецидивне виживання хворих на рак молочної залози (без метастазів у лімфатичні вузли). Такі пухлини слабше реагують на ендокринну терапію, але чутливі до наступної хімотерапії. Хворим із Her2 neu позитивними пухлинами треба рекомендувати більш інтенсивні режими хімотерапії. Загалом це несприятливий прогностичний чинник [8,9].

В Україні в останні роки деякі онкологічні клініки почали визначати статус цього рецептора при раку молочної залози.

У цьому аспекті українських онкологів безумовно цікавить питання щодо прогностичного значення визначення Her2 neu рецепторів в ефективності неoad'ювантної хімотерапії. Відмітимо принагідно, що визначення статусу Her2 neu рецепторів в Україні проводиться виключно в післяопераційних препаратах (після видалення пухлини) імуногістохімічним методом. Способи кількісного визначення його в крові високоартісні, потребують спеціальної апаратури і в Україні не знайшли поширення [22].

В останні роки проведено кілька досліджень, які мали б дати відповідь на запитання, чи змінює неoad'ювантна хімотерапія вміст рецепторів тирозинкіназної групи в пухлині. Відмічено, що експресія Her2 neu рецепторів у гістологічних

препаратах відповідає експресії цих рецепторів визначених методом фіш-реакції як при дослідженні біопсійних препаратів (дрель – біопсія) так і гістологічних препаратів (рівень збігу 92% для імуногістохімії і 96% для фіш-реакції) [8].

Agens et al. (2005) у 25 хворих дослідили в препаратах, одержаних методом дрель-біопсії гістохімічним способом (моноклональні антитіла) експресію Her2 neu рецепторів [1]. Одночасно активність цього рецептора визначалася методом фіш-реакції і полімеразною ланцюговою реакцією. Не виявлено суттєвих змін в експресії Her2 neu в біопсійних зразках і препаратах, одержаних після видалення пухлини.

Taucher et al. (2003) вивчали зміни експресії після неoad'ювантної хімотерапії епірубідіном та доксетакселом у 97 пацієнтів [17]. Точність визначення рецепторів Her2 neu методами імуногістохімії та фіш-реакції становила 100%. Хімотерапія не впливала на експресію рецепторів до Her2 neu. Автори дійшли до висновку, що чутливість або резистентність до вказаних хімопрепаратів не пов'язана з модуляцією експресії рецепторів Her2 neu.

У той же час Varga et al. (2005) знайшли зміни в експресії Her2 neu після неoad'ювантної хімотерапії в 35% випадків при застосуванні імуногістохімічного методу, 13% - фіш-реакції [20]. Одночасно – в 30% випадків змінювалась експресія естрогенних і прогестеронових рецепторів. Автори вважають, що ці зміни, особливо в статистиці естроген-прогестеронових рецепторів можуть вести до змін у тактиці лікування кожної конкретної жінки. З другого боку ці зміни можуть залежати від гетерогенності пухлин або варіантів забору біопсійного матеріалу.

Quddus et al. (2005) виявили зміни Her2 neu рецепторів у 12,5% хворих, що одержували неoad'ювантну хімотерапію і вважають, що зникнення Her2 neu рецепторів може бути пов'язане з виникненням резистентності до хімотерапії [16].

Щодо прогностичного значення експресії Her2 neu рецепторів після неoad'ювантної хімотерапії, то тут безумовно слід враховувати схеми цитостатичного лікування.

Burcombe et al. (2005) дослідили 118 хворих з T₄ стадіями раку, які одержали 6 циклів неоад'ювантної хіміотерапії антрациклінами [5]. Рівні регресії – клінічні, ретгенологічні і анатомічні – становили 78%, 73%, 38%. Не виявлено жодних кореляцій між експресією Her2 neu рецепторами та іншими біологічними маркерами. Жодний із біологічних параметрів (Her2 neu, рецептори естрогенів і прогестеронів, Ki-67), які визначали як до лікування, так і після нього не могли передбачити ефект хіміотерапії. Тільки пухлини, в яких рівень Ki-67 зменшувався більше, ніж на 75% мали більший ступінь патологічної регресії (77,8% відносно 26,7%).

Zhang et al. (2003) вивчили кореляції між Her2 neu і відповіддю на неоад'ювантну хіміотерапію 5-фторурацилом, доксорубіцином та циклофосфаном у 97 хворих [22]. У 68% хворих мали збільшені пахвинні лімфовузли, 87% пацієнток пухлини рівні або більші 2 см. Позитивні Her2 neu рецептори виявлені у 28%. Загальні ремісії, що визначалися за допомогою променевих методів відмічено в 78% жінок, патологічні ремісії із зменшенням пухлини менше 1 см всього в 15% пацієнток. Виявлена тенденція до кращої ефективності хіміотерапії при гіперекспресії Her2 neu рецепторів.

Bozetti et al. (2006) вивчали ефективність неоад'ювантної хіміотерапії при дозах різної інтенсивності залежно від статусу Her2 neu рецепторів [4]. У 67 хворих, що одержали високі дози хіміотерапії - доксорубіцин вище 20 мг/м² на тиждень, епірубіцин – вище 30 мг/м² на тиждень, ампліфікацію Her2 neu спостерігали у 25% хворих, із цих пацієнтів 18 одержували помірні дози цитостатиків, 11 – високі дози. Чітко встановлено, що Her2 neu не є чинником прогнозу ефективності неоад'ювантної хіміотерапії при дозах антрациклінів різної інтенсивності.

Mazouni et al. (2007) вивчали два режими неоад'ювантної хіміотерапії – паклітаксел 4 курси з наступною терапією фторурацилом, доксорубіцином, циклофосфаном, у другій групі до цієї терапії щотижня додавали трастузумаб [14]. Підвищені рівні Her2 neu рецепторів спостерігали у 28% хворих (Her2 neu більше 15 нг/мл). Середні рівні рецепторів склали 13,6 нг/мл. Незалежно від виду терапії між 3-м і 6-м тижнями лікування спостерігали зменшення рівня рецепторів. Однак вихідні рівні Her2 neu рецепторів не визначали рівень патологічної повної регресії після хіміотерапії. Тільки зменшення рівня рецепторів більше, ніж на 9% між 3-м і 6-м тижнями лікування, добре корелювало з рівнями повної патологічної регресії.

Tulbah et al. (2002) виявили, що рівень експресії Her2 neu був 0 у 12 хворих, 1+ у 8 (15%), 2+ у 12 (22%) і 3+ у 22 хворих (41%) [19]. Після неоад'ювантної хіміотерапії у 22% хворих спостерігали повну регресію, 70% - часткову. Не виявлено жодної кореляції між ступенем регресії і позитивними тестами на Her2 neu. У 52 хворих досягнуто повної морфологічної регресії. 46% з цих осіб мали позитивний статус, 38% - негатив-

ний. Не виявлено суттєвої різниці в безрецидивному виживанні (75% і 84%) і загальному виживанні (81% і 84%) хворих, які мали надмірну експресію Her2 neu і хворих, з негативним тестом.

Kostler et al. (2004), використовуючи метод мікротитрування, показали, що рівні Her2 neu рецепторів у респондерів і нереспондерів на 1-й день після хіміотерапії трастузумабом становили 117% і 55% і на 8-й день –114% і 46% [11]. Вони вважають, що постійний моніторинг рівня Her2 neu рецепторів протягом терапії трастузумабом може бути показником ефективності неоад'ювантної хіміотерапії.

За даними Lopez et al. (2005) при лікуванні хворих 4 курсами паклітакселу з подальшими курсами 5-фторурацилом, епірубіцином та циклофосфаном повна патологічна регресія при неоад'ювантній хіміотерапії у Her2 neu позитивних хворих становила 25%, при додатковому застосуванні трастузумабу - 66,7% [13]. Такі ж цифри наводять Buzdar et al. (2005) та Montemuro et al. (2004) [7,15].

Learn et al. (2005) показали, що ефект неоад'ювантної хіміотерапії циклофосфаном, доксорубіцином та доцетакселом залежить від Her2 neu рецепторів [12]. Якщо хіміотерапія проводилася тільки циклофосфаном і доксорубіцином то при Her2 neu негативних пухлинах рівень регресії становив 51%. При Her2 neu позитивних пухлинах - 75%. Коли хіміотерапія проводилася з додатковим включенням доцетакселу, ефективність її не залежала від стану Her2 neu рецепторів (81% і 78%).

Kariya et al. (2005) вивчали ефективність двох і п'яти курсів неоад'ювантної хіміотерапії циклофосфаном, пірабуцином і 5-фторурацилом [10]. Ними показано, що частота циклів не впливає на ступінь регресії. Єдиним прогностичним чинником є гіперекспресія Her2 neu рецепторів, при якій ефективність хіміотерапії різко знижується. Додамо, що автори досліджували паралельно стан гормональних рецепторів, Her2 neu, p53, Bcl-2 та MiB-1 маркери.

Vargas-roig et al. (1999) показали, що гіперекспресія Her2 neu рецепторів супроводжується високим рівнем метастазування після проведення неоад'ювантної хіміотерапії високими дозами доксорубіцину (50% і 7%) [20].

Висновок

Таким чином, питання доцільності застосування визначення статусу Her2 neu рецепторів для оцінки ефективності неоад'ювантної хіміотерапії при раку молочної залози остаточно не вирішено. Є роботи, які заперечують значення вказаного показника, є дослідження, що показують певну користь від його визначення. Більше значення стану Her2 neu рецепторів має при проведенні хіміотерапії трастузумабом (моноклональні антитіла проти Her2 neu рецепторів [6]. Є розбіжності щодо змін Her2 neu рецепторів після проведення неоад'ювантної хіміотерапії. Біохімічні

методики визначення Her2 neu рецепторів дають більш чіткі результати.

Перспективи подальших досліджень. Проведення дослідження цінності змін Her2 neu рецепторів після застосування неoad'ювантної хімотерапії у хворих на рак молочної залози на кафедрі онкології, променевої діагностики та променевої терапії Буковинського державного медичного університету.

Література

1. Arens N., Bleyl U., Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer// *Virchows Arch.* – 2005. - Vol. 46(5). - P. 489-496.
2. Arnould L., Gelly M., Penault-Llorca F. et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism?// *Br. J. Cancer.* – 2006. - Vol. 94(2). - P. 259-267.
3. Birner P., Oberhuber G., Stani J. et al. Evaluation of the United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7 (6). – P. 1669-1675.
4. Bozzetti C., Musolino A., Camisa R. et al. Evaluation of HER-2/neu amplification and other biological markers as predictors of response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in primary breast cancer: the role of anthracycline dose intensity// *Am J. Clin. Oncol.* – 2006. - Vol.29(2). - P. 171-177.
5. Burcombe R., Wilson G.D., Dowsett M. et al. Evaluation of Ki-67 proliferation and apoptotic index before, during and after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer// *Breast Cancer Res.* – 2006. - Vol. 8(3). - P. 24-31.
6. Burris H.A. Docetaxel (Taxotere) in HER-2-positive patients and in combination with trastuzumab (Herceptin)// *Semin Oncol.* – 2000. - Vol. 7(2 Suppl 3). - P. 19-23.
7. Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer// *J. Clin. Oncol.* – 2005. - Vol. 23(16). - P. 3676-3685.
8. Hamilton A., Plccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer a review of the literature on HER-2, p53, BCL-2 // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol. 11 (6). - P. 647-663.
9. Kaptain S., Tan L.K., Chen B. HER-2 neu and breast cancer // *Diagn. Mol. Pathol.* – 2001. – Vol. 10 (3). – P. 139-152.
10. Kariya S., Ogawa Y., Nishioka A. et al. Relationship between hormonal receptors, HER-2, p53 protein, Bcl-2, and MIB-1 status and the anti-tumor effects of neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in invasive breast cancer patients// *Radiat. Med.* – 2005. - Vol. 23(3). - P. 189-194.
11. Kostler W.J., Steger G.G., Soleiman A. et al. Monitoring of serum Her-2/neu predicts histopathological response to neoadjuvant trastuzumab-based therapy for breast cancer// *Anticancer Res.* – 2004. - Vol. 24(2C). - P. 1127-1130.
12. Learn P.A., Yeh I.T., McNutt M. et al. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast carcinoma// *Cancer.* – 2005. - Vol. 103(11). - P. 2252-2260.
13. Lopez M. Breast cancer: HER2 changes one's cards on the table// *Clin. Ter.* – 2005. - Vol. 156 (5). - P. 255-262.
14. Mazouni C., Hall A., Broglio K. et al. Kinetics of serum HER-2/neu changes in patients with HER-2-positive primary breast cancer after initiation of primary chemotherapy// *Cancer.* – 2007. - Vol. 109(3). - P. 496-501.
15. Montemurro F. San Antonio Breast Cancer Symposium 2003. New therapeutic prospects in the treatment of early-stage breast cancer// *Tumori.* – 2004. - Vol. 90(1). - P. 1-16.
16. Quddus R.M., Sung J.C., Zhang C. et al. HER-2/neu expression in locally advanced breast carcinomas: pre-and post-neoadjuvant chemotherapy// *Breast Cancer.* – 2005. - Vol. 12(4). - P. 294-298.
17. Taucher S., Rudas M., Mader R.M. et al. Prognostic markers in breast cancer: the reliability of HER2/neu status in core needle biopsy of 325 patients with primary breast cancer// *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2004. - Vol. 116 (1-2). - P. 26-31.
18. Taucher S., Rudas M., Mader R.M. Influence of neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel on the expression of HER2/neu in patients with breast cancer// *Breast Cancer Res. Treat.* – 2003. - Vol. 82(3). - P. 207-213.
19. Tulbah A.M., Ibrahim E.M., Ezzat A.A. et al. HER-2/Neu overexpression does not predict response to neoadjuvant chemotherapy or prognosticate survival in patients with locally advanced breast cancer// *Med. Oncol.* – 2002. - Vol. 19(1). - P. 15-23.
20. Varga Z., Caduff R., Pestalozzi B. Stability of the HER2 gene after primary chemotherapy in advanced breast cancer// *Virchows Arch.* – 2005. - Vol. 446 (2). - P. 136-141.
21. Wang S., Saboorian M.H., Frenkel E. et al. Laboratory assessment of the status of HER-2 neu protein and oncogene in breast cancer specimen // *J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 53 (5). – P. 374-381.
22. Zhang F., Yang Y., Smith T. et al. Correlation between HER-2 expression and response to neoadjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in patients with breast carcinoma// *Cancer.* – 2003. - Vol. 97 (7). - P. 1758-1765.

РЕЦЕПТОРЫ HER2 NEU В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Бизер, Р.В.Сенютович

Резюме. Представлен обзор зарубежной литературы, посвященной прогностическому значению определения Her2 neu рецепторов при неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы. Единой мысли относительно прогностической ценности определения состояния этого рецептора нет.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, Her2 neu рецепторы.

HER2 NEU RECEPTORS IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER

L.I.Bizer, R.V.Seniutovych

Abstract. The authors have presented a review of foreign literature, dealing with the prognostic value evaluating HER2 neu receptors in case of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. There is no unanimous opinion as to the prognostic value of evaluating the state of this receptor.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, HER2 neu receptors.

Рецензент – проф. І.С.Давиденко

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №3.- P.152-155

Надійшла до редакції 24.04.2007 року