

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И HER2

Тененчук Наталия Дмитриевна

студент Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Бородулина Анастасия Алексеевна

студент Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Аннотация. Известно, что активация HER2 приводит к увеличению активности различных молекулярных путей, связанных с ростом и прогрессированием опухоли. Продукт гена HER2 сверхэкспрессирован в 18-20% случаев инвазивного рака молочной железы, что имеет как прогностическое, так и прогностическое значение.

Ключевые слова: рецептор, белок, тестирование, иммуногистохимия, трастузумаб, химиотерапия. В статье рассматривается мутации гена, основные аспекты терапии.

HER2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека) представляет собой трансмембранный тирозинкиназный рецептор и член семейства белков ErbB (т.е. семейства рецепторов эпидермального фактора роста [EGFR]). Иногда его также называют NEU. Продукт гена HER2 сверхэкспрессирован в 18-20% случаев инвазивного рака молочной железы.^[1] Известно, что активация этого класса клеточных рецепторов приводит к увеличению активности различных молекулярных путей, связанных с ростом и прогрессированием опухоли.

Тестирование на HER2

Американское общество клинической онкологии и Колледж американских патологоанатомов выпустили следующие обновленные рекомендации по тестированию HER2 при раке молочной железы^[2]:

- Статус HER2 следует определять у всех пациенток с инвазивным раком молочной железы на основании 1 или более результатов теста.
- Испытания должны проводиться в аккредитованной лаборатории. Лаборатории должны быть в состоянии продемонстрировать высокую степень соответствия валидированному тесту HER2 на большом и репрезентативном наборе образцов.
- На HER2-положительный статус указывают признаки гиперэкспрессии белка или амплификации гена.
- Если результаты сомнительны, необходимо провести рефлекторное тестирование с помощью альтернативного теста, и следует рассмотреть возможность повторного тестирования, если результаты расходятся с другими данными.
- Медицинские работники должны рекомендовать лечение, нацеленное на HER2, если результат теста пациента на HER2 положительный и такое лечение является клинически приемлемым. Большинство экспертов не рекомендуют HER2-таргетную терапию, если результат теста на HER2 отрицательный и нет гистопатологических

расхождений с тестом на HER2. Отложите решение о рекомендации терапии, направленной на HER2, если результат теста на HER2 сомнительный. Тестирование рефлексов следует проводить на одном и том же образце.

Эти рекомендации также были адаптированы и изучены в других странах, таких как Великобритания, Франция и Италия.^[3]

Тестирование на HER2 можно проводить с помощью иммуногистохимии (ИHC) или гибридизации *in situ* (ISH). Метод оценки экспрессии HER2 на ИHC основан на характере окрашивания клеточной мембраны и заключается в следующем:

- 3+: положительная экспрессия HER2 — равномерное интенсивное окрашивание мембран более чем 30% инвазивных опухолевых клеток.
- 2+: сомнительно для экспрессии белка HER2 — полное окрашивание мембраны, которое либо неоднородно, либо слабо по интенсивности, но имеет периферическое распределение по крайней мере в 10% клеток.
- 0 или 1+: экспрессия белка HER2 отрицательная.
- Результаты теста HER2 должны быть указаны как неопределенные, если технические проблемы не позволяют точно интерпретировать один или оба теста.

ISH использовался для установления статуса HER2, когда ИHC дает сомнительные результаты, но теперь он также используется отдельно для этой цели во все большем числе центров. Интерпретация двухзондового тестирования HER2 ISH (отношение HER2 к хромосомному зонду 17 [CEP17] и количество копий гена) выглядит следующим образом:

- Возможный положительный результат: соотношение $HER2/CEP17 \geq 2,0$ или число копий $HER2 \geq 6$
- Возможный сомнительный результат: соотношение $HER2/CEP17 < 2,0$ и число копий $HER2 \geq 4$, но < 6 (требуется проведение альтернативного теста ISH для подтверждения сомнительного результата или ИHC, если он не был выполнен ранее)
- Возможный отрицательный результат: соотношение $HER2/CEP17 < 2,0$ и количество копий $HER2 < 4$

Лечение HER2-положительного рака молочной железы

До появления терапии, нацеленной на HER2, гиперэкспрессия HER2 ассоциировалась с худшим прогнозом (более высокая частота рецидивов и смертность), независимо от других клинических признаков (например, возраста, стадии, степени опухоли), особенно у пациентов, которые не получали адъювантную терапию. Терапия, направленная на HER2, начиная с моноклонального антитела трастузумаб, в сочетании с химиотерапией и эндокринной терапией значительно улучшила показатели ответа и выживаемости. Дополнительные агенты, нацеленные на HER2, включают другие моноклональные антитела (например, пертузумаб), ингибиторы тирозинкиназы (например, нератиниб, тукатиниб) и конъюгаты антитело-лекарственное средство (например, адотрастузумаб эмтансин, трастузумаб дерукстекан).^[4]

С 2017 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило 4 биоаналога трастузумаба (Herzuma, Ogivri, Ontruzant, Trazimera) для лечения рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Все биоаналоги трастузумаба продемонстрировали такие же показатели эффективности и безопасности, как и у стандартного трастузумаба.^[5]

Трастузумаб вводят внутривенно. В 2019 году FDA одобрило состав для подкожного (п/к) введения [трастузумаб/гиалуронидаза](#) (Herceptin Hylecta), который содержит трастузумаб в сочетании с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой PH20, ферментом, повышающим проницаемость подкожных тканей. Трастузумаб/гиалуронидазу вводят медленно подкожно в течение 2–5 минут вместо внутривенной инфузии в течение 30–90 минут. Он одобрен для использования в сочетании с химиотерапией для лечения некоторых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы, в комбинации с паклитакселом у пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы в качестве терапии первой линии и отдельно для пациентов с метастатическим заболеванием, у которых

получили по крайней мере 1 предшествующий режим химиотерапии. ^[6]

В июне 2020 года FDA в ускоренном порядке одобрило новую комбинацию фиксированных доз пертузумаба/трастузумаба/гиалуронидазы (Phesgo) для подкожного применения в сочетании с внутривенной химиотерапией для лечения раннего и метастатического HER2-положительного рака молочной железы. Подкожное введение позволяет пациентам получать лечение либо в лечебном центре, либо дома у медицинского работника. ^[7]

Список литературы:

1. Моассер М.М., Кроп И.Е. Развивающийся ландшафт нацеливания на HER2 при раке молочной железы. JAMA Онкол . 2015 июл 23.
2. [Руководство] Вольф А.С., Хаммонд М.Е., Хикс Д.Г., Доусетт М., МакШейн Л.М., Эллисон К.Х. и соавт. Рекомендации по тестированию рецептора 2 эпидермального фактора роста человека при раке молочной железы: Американское общество клинической онкологии/Колледж американских патологов, обновление руководства по клинической практике. Дж. Клини Онкол . 2013 7 октября.
3. [Руководство] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS и др. Тестирование рецептора 2 эпидермального фактора роста человека при раке молочной железы: Американское общество клинической онкологии / Колледж американских патологоанатомов Руководство по клинической практике, ориентированное на обновление. Дж. Клини Онкол . 2018 10 июля. 36 (20): 2105-2122.
4. Ракха Э.А., Пиндер С.Е., Бартлетт Дж.М., Ибрагим М., Старчински Дж., Кардер П.Дж. и соавт. Обновленные рекомендации Великобритании по оценке HER2 при раке молочной железы. Джей Клини Патол . 2015 Февраль 68 (2): 93-9.
5. Пено-Льорка Ф., Винсент-Саломон А., Матье М.С. и др. [Обновление 2014 года рекомендаций GEFPICS по определению статуса HER2 при раке молочной железы во Франции]. Энн Патол . 2014 34 октября (5): 352-65.
6. Бьянки С., Каини С., Пальерани М., Саева С., Веццоли В., Барони Г. и др. Точность и воспроизводимость статуса HER2 при раке молочной железы с использованием иммуногистохимии: исследование контроля качества в Тоскане, оценивающее влияние обновленных рекомендаций ASCO/CAP 2013 года. Патол Онкол Рез . 2015 21 апреля (2): 477-85.
7. Оживри (трастузумаб-дкст) [вкладыш в упаковку]. Цюрих, Швейцария: Mylan GmbH. Декабрь 2018 г.