РАЗНЫЙ СТАТУС HER-2/NEU У БОЛЬНОЙ С МЕТАХРОННЫМ ДВУСТОРОННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Карселадзе, Г.Ю. Чемерис
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

DIFFERENT HER-2/NEU STATUS IN A FEMALE PATIENT WITH BILATERAL METACHRONOUS BREAST CANCER

A.I. Karseladze, G.Yu. Chemeris
N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

The paper describes a case of a 56 year-old female patient with bilateral metachronous breast cancer who has been long treated and followed up for metachronous breast cancer. Both an immunohistochemical study of a gene product and a FISH test have shown the varying expression of the product of this gene and its amplification in the left and right breasts. In addition, an investigation of the morphological material obtained at different stages of treatment in the patient has demonstrated that therapy fails itself to affect the above parameters. Emphasis is laid on the necessity of determining the status of Her-2/neu in each recurrence of the disease.

Установление факта амплификации гена Her-2/neu имеет большое значение для определения прогноза и лечения рака молочной железы (РМЖ). Использование герцептина, моноклонального антитела, подавляющего активность продуктов этого гена, открывает новые перспективы терапии рака молочной железы [1, 2].

О функции гена, кодирующего Her-2/neu, можно судить, используя два методических подхода: иммуногистохимическое выявление продукта этого гена или определение состояния самого гена с помощью реакции флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Последний является своего рода «золотым стандартом» и часто используется для уточнения неясных результатов, полученных с помощью иммуногистохимической окраски.

Традиционно считалось, что степень экспрессии Her-2/neu постоянна и не меняется в процессе клинического течения заболевания, в том числе под влиянием химио- и лучевой терапии. Однако появившиеся в последнее время единичные работы [3] заставляют нас пересмотреть эту точку зрения. В определенном, и не очень малом, проценте случаев степень экспресии Her-2/neu различается у одной и той же больной в первичном очаге и метастазах и рецидивах. Теоретически подобные изменения легко могут быть объяснены появлением новых клонов при прогрессировании опухолевого процесса, однако практически не всегда выявляются, поскольку традиционно рецидивные или метастатические опухоли редко подвергаются биопсии. А ведь исход терапии герцептином, безусловно, будет зависеть от характера амплификации гена Her-2/neu в клетках очагов рецидивов и метастазов.

Из сказанного совершенно очевидна необходимость анализа большого числа клинических наблюдений, в которых больным РМЖ проводилось исследование статуса Her-2/neu на разных стадиях заболевания.

Приводим клинический случай, иллюстрирующий обоснованность такого подхода.

Больная Ж., 56 лет, обратилась в поликлинику РОНЦ РАМН в 1999 г. по поводу наличия опухоли в левой молочной железе. Семейный анамнез отягощен. Мать больной умерла от РМЖ, бабушка со стороны матери — от рака желудка, дедушка со стороны матери имел рак пищевода, у сестры — рак печени, у всех троих братьев — рак желудочно-кишечного тракта. Менопауза с 1997 г. При обследовании установлен диагноз РМЖ T4N2M1. При биопсии кожи над молочной железой (№ 4164/99) выявлены разрастания опухоли, соответствующей по строению инфильтративному протоковому раку. Гормональный рецепторный статус опухоли к указанному моменту (1999 г.) был следующим: рецепторы к эстрогенам — 100 Н-баллов (+), рецепторы к прогестерону — 140—160 Н-баллов (++). Гиперэкспрессии Her-2/neu с помощью иммуногистохимической окраски обнаружено не было.

С марта 1999 г. больная получала антиэстрогены (идоксифен-мамомит).

Эффект был частичный в виде исчезновения отдельных метастатических узлов.

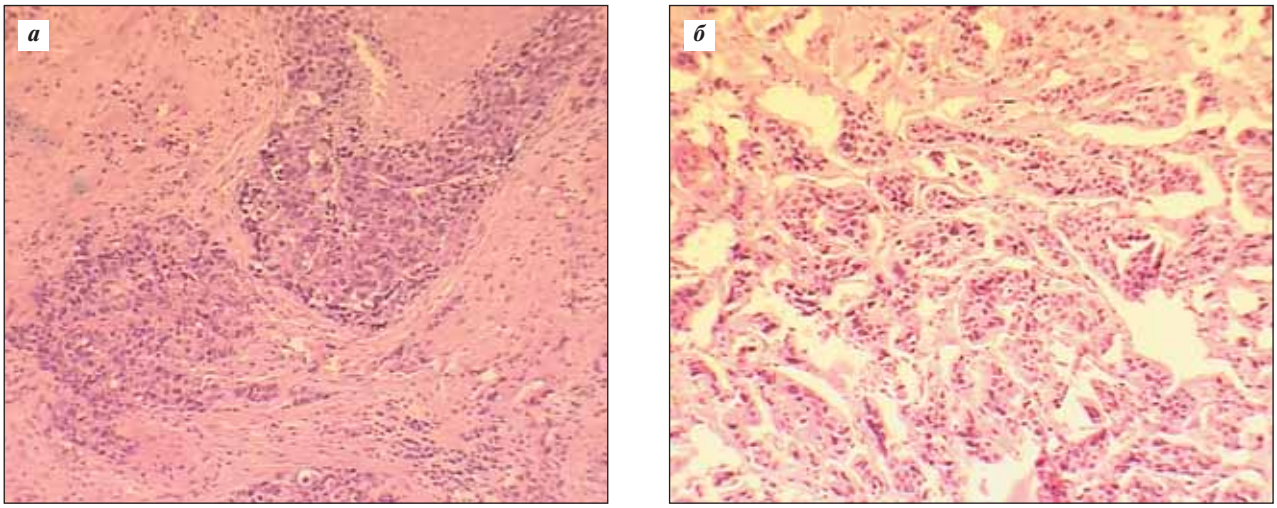

Рис. 1. Инфильтративный протоковый рак правой (а) и левой (б) молочных желез. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

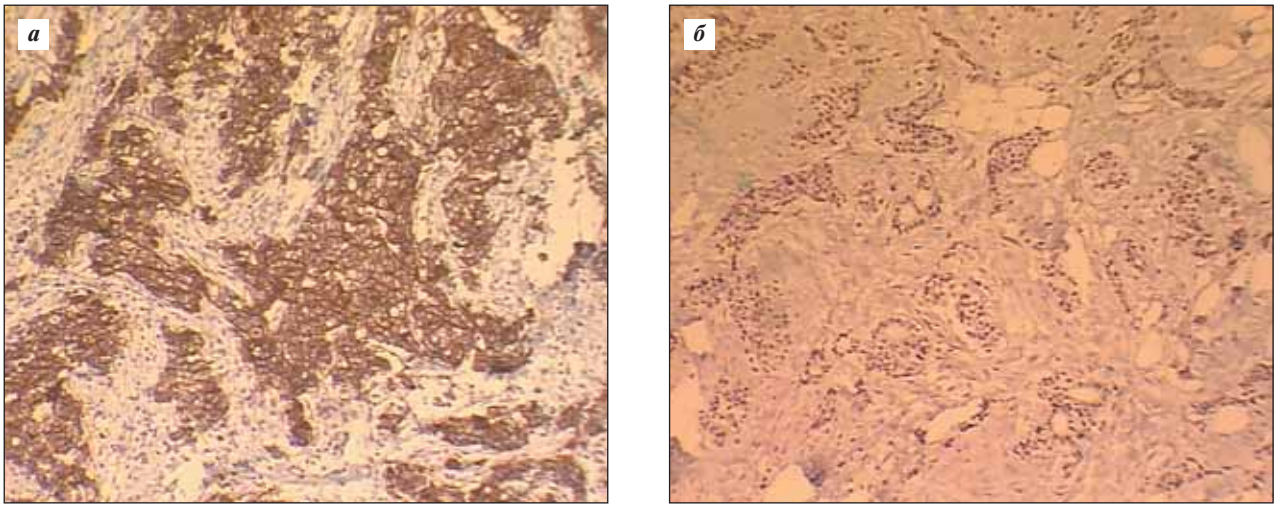

Рис. 2. Разная степень экспрессии продукта гена Her-2/neu в опухолях правой (а) и левой (б) молочных желез. Иммуногистохимическая окраска, × 100

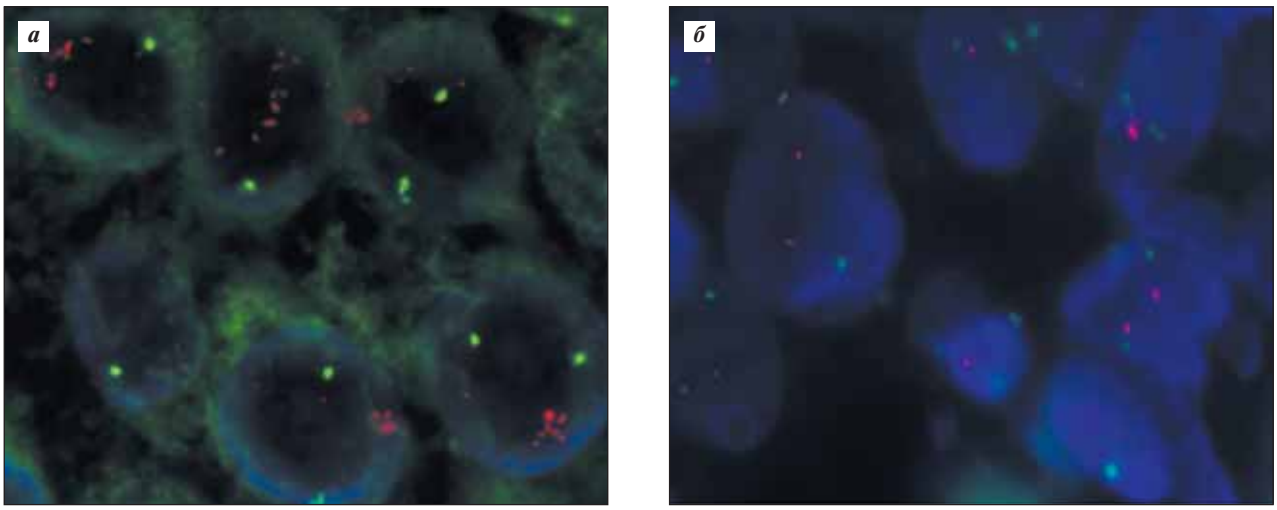

Рис. 3. Разная степень амплификации гена Her-2/neu в опухолях правой (а) и левой (б) молочных желез. FISH-реакция, × 1000

В июне 2003 г. в правой молочной железе был выявлен опухолевый узел, расцененный как самостоятельный метахронный рак T4N1M0, и начата химиотерапия по схеме CAF. Больная получила 6 курсов с незначительным клиническим эффектом.

Далее проведена лучевая терапия на обе молочные железы и регионарные зоны с хорошим клиническим эффектом. Общие суммарные дозы 50 Гр на первичные очаги и по 46 Гр на подмышечные лимфатические узлы.

12 мая 2004 г. больной произведена операция — радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц и мастэктомия по Холстеду слева.

В правой молочной железе при гистологическом исследовании (№ 10611/04) обнаружен инфильтративный протоковый рак с признаками лечебного патоморфоза II степени выраженности (рис. 1, *а*). В метастазах в лимфатических узлах правой подмышечной области — признаки терапевтического патоморфоза IV степени.

В левой молочной железе — инфильтративный протоковый рак с признаками II степени терапевтичекого патоморфоза (рис. 1, *б*). В лимфатических узлах левой подмышечной области метастазы рака с признаками терапевтического патоморфоза II—IV степени выраженности.

В режиме адъювантной химиотерапии за период июнь — сентябрь 2004 г. больная получила 4 курса препаратами таксол+цисплатин (абитаксел 260 мг + цисплатин 120 мг). Лечение перенесла удовлетворительно.

В августе 2005 г. при очередном контрольном осмотре отмечены признаки прогрессирования болезни, появление метастатических очагов в печени. Решено было в дополнение к химиотерапии назначить больной герцептин. Определение статуса Her-2/neu проводилось двумя методами — иммуногистохимическим и с помощью реакции FISH.

Результаты иммуногистохимической окраски (использовались антитела фирмы DAKO, DAKO Hercept Test TM; K5204): продукты гена Her-2/neu в правой молочной железе 3+ (рис. 2, *а*), в левой молочной железе реакция отрицательная (рис. 2, *б*).

FISH-реакция была поставлена на срезах, полученных из парафиновых блоков образцов опухоли обеих молочных желез по стандартной методике с использованием LSI Her-2/neu ДНК пробы (Vysis). После гибридизации срезы изучали во флюоресцентном микроскопе Axioscop 2+ (Karl Zeiss) с системой обработки флюоресцентных изображений Isis.

Реакция показала разную степень амплификации Her-2/neu в правой и левой молочных железах. Индекс амплификации справа 2,4 — реакция положительная (рис. 3. *а*), слева 1,5 — реакция отрицательная (рис. 3, *б*). Следует подчеркнуть, что проведенное лечение не могло привести к разным результатам реакции, поскольку отбирались срезы с максимальной сохранностью клеток рака и идентичной степенью патоморфоза. Все же для контроля был ретроспективно изучен материал первой биопсии, произведенной до начала терапии в 1999 г. По результатам реакции FISH в опухолевых клетках из левой молочной железы признаков амплификации гена Her-2/neu также не обнаружено (индекс 1,6). Указанное обстоятельство с уверенностью дает основание исключить наведенный характер отсутствия амплификации под влиянием проведенной терапии.

Начата химиотерапия новильбином на фоне герцептина. Больная получила 9 курсов. Наступила некоторая стабилизация процесса, однако в январе 2006 г. состояние больной резко ухудшилось, появились одышка, слабость и в апреле больная скончалась при явлениях прогрессирования основного заболевания.

Данное наблюдение со всей очевидностью показывает необходимость изучения состояния гена Her-2/neu в рецидивных и метастатических очагах рака с тем, чтобы прицельно назначать таргетную терапию и не упустить амплификацию Her-2/neu и изменение экспрессии его продукта в процессе прогрессии рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brand F.X., Ravanel N., Gauchez A.S. et al. Prospect for anti-her2 receptor therapy in breast cancer. Anticancer Res 2006;26(1B):715—22.
2. Montemurro F., Donadio M., Clavarezza M. et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. Oncologist 2006;11(4):318—24.
3. Simon R., Nocito A., Hubscher T. et al. Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93(15):1120—1.