



ИЗМЕНЕНИЕ HER2-СТАТУСА НА ПОЗИТИВНЫЙ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.П. Шевлюкова¹✉, Л.А. Бахова^{1,2}, М.С. Шведский¹, А.В. Симонов², А.С. Перымская², В.А. Чёрная²

¹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тюмень

² ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»; Россия, г. Тюмень

<p>Резюме</p>	<p>Цель статьи: оценить динамику течения HER2/neu-положительного рака молочной железы (РМЖ) при гетерогенности амплификации HER2/neu в люминальном В подтипе.</p> <p>Основные положения. Представлен клинический случай гетерогенности амплификации HER2/neu в люминальном В HER2/neu-положительном РМЖ у пациентки, которая получала лечение в ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень). Диагностировались вторичная отечно-инфильтративная форма, метастазы в подмышечные лимфатические узлы справа cT4bN2aMo, стадия IIIb.</p> <p>Заключение. Рассматриваемый клинический случай демонстрирует чрезвычайную вариабельность амплификации HER2/neu при РМЖ, что обуславливает необходимость определения статуса HER2/нео при первичной диагностике, после проведения неоадъювантной терапии и при прогрессировании заболевания с целью верификации биологического подтипа опухоли молочных желез и выбора тактики ведения пациентки.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> неоадъювантная химиотерапия, рак молочной железы, клинический случай, HER2, трансформация.</p>
<p>Для цитирования</p>	<p>Шевлюкова Т.П., Бахова Л.А., Шведский М.С., Симонов А.В., Перымская А.С., Чёрная В.А. Изменение HER2-статуса на позитивный после неоадъювантной химиотерапии у пациентки с раком молочной железы. Женское здоровье и репродукция. 2023; 1(56). URL: https://whfordoctors.ru/statyi/izmenenie-her2-statusa-na-pozitivnyj-posle-neoadjuvantnoj-himioterapii-u-pacientki-s-rakom-molochnoj-zhelezy/ (дата обращения: дд.мм.гггг).</p>
<p>Авторы</p>	<p>Шевлюкова Татьяна Петровна ✉ — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. eLIBRARY.RU SPIN: 5035-7233. http://orcid.org/0000-0002-7019-6630. E-mail: tata21.01@mail.ru</p> <p>Бахова Лилия Адиповна — ассистент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; врач-онколог химиотерапевтического отделения № 2 ГБУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». 625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32а. eLIBRARY.RU SPIN: 8832-3547. http://orcid.org/0000-0002-8918-6264. E-mail: lilya8913@mail.ru</p> <p>Шведский Максим Сергеевич — студент 6-го курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. eLIBRARY.RU SPIN: 2797-1965. http://orcid.org/0000-0002-8854-2773. E-mail: tata21.01@mail.ru</p> <p>Симонов Алексей Владимирович — заведующий отделением онкоморфологии и ВТМИ, врач-патологоанатом ГБУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». 625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32. http://orcid.org/0000-0001-8627-2469. E-mail: ward72@mail.ru</p>

Перымская Анна Сергеевна — врач-патологоанатом отделения онкоморфологии и ВТМИ ГБУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город». 625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32а. E-mail: anna.perymskaya@bk.ru

Чёрная Виолетта Александровна — врач-онколог, заведующая отделением паллиативной помощи и реабилитации больных ГАУЗ ТО «МКМЦ» Медицинский город». 625041, Россия, г. Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32а. <http://orcid.org/0000-0003-0741-7282>. E-mail: vch0419@yandex.ru

CHANGE OF HER2 STATUS TO POSITIVE AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN A PATIENT WITH BREAST CANCER

T.P. Shevlyukova¹✉, L.A. Bahova^{1,2}, M.S. Shvedsky¹, A.V. Simonov², A.S. Perymskaya², V.A. Chernaya²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 54 Odesskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625023

² The Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya Str., Tyumen, Russian Federation 625041

Abstract

Objective of the Paper: To evaluate the dynamics of the course of HER2/neu-positive breast cancer with heterogeneity of HER2/neu amplification in the luminal subtype.

Key points. A clinical case of heterogeneity of HER2/neu amplification in luminal in HER2/neu-positive breast cancer in a patient who received treatment at the Medical Center “Medical City” (Tyumen). Secondary edematous-infiltrative form, metastases to the axillary lymph nodes on the right cT4bN2a, stage IIIb.

Conclusion. Currently, the status of HER2/neu can be influenced by a combination of neoadjuvant polychemotherapy and HER2-targeted therapy, which determines the frequency of relapses, the outcome of the disease, which necessitates the need to perform a regular check procedure.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, clinical case, HER2, transformation.

Введение

Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) представляет собой одну из четырех мембранных рецепторных тирозинкиназ (RTK). К другим членам семейства рецепторов эпидермального фактора роста относят HER1 (EGFR), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4) [1]. При связывании лиганда с рецептором запускаются механизмы, которые активируют внутриклеточные сигнальные пути, такие как Ras, PI3K/Akt, Janus, а они в итоге влияют на пролиферацию клеток, выживание, подвижность и адгезию [2].

HER2/neu-положительный рак молочных желез (PMЖ) принадлежит к двум молекулярно-генетическим подтипам: люминальному В- и HER2(+)-подтипу. Согласно мировой практике, амплификация HER2/neu наблюдается у 15–20% женщин с PMЖ [3].

HER2-положительный PMЖ характеризуются агрессивностью, ранним метастазированием, низкими безрецидивной и общей выживаемостью [4].

В клинической практике применяется таргетная терапия моноклональными антителами к белку HER2/neu: трастузумабом (Herceptin), лапатинибом (Tykerb), пертузумабом (Perjeta), трастузумабом эмтанзином (Kadcyla). Прорыв в современном лечении HER2/neu-положительных опухолей при-

вел к тому, что общепринятым методом оценки чувствительности к таргетной терапии стало определение статуса HER2/neu в рамках первичной диагностики PMЖ [5].

Определение статуса HER2 основывается на иммуногистохимии (ИГХ) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), но FISH обычно используется, когда данные ИГХ являются сомнительными (2+). HER2-статус считается отрицательным, если результат ИГХ равен 0/1+ [6].

Для выбора специального противоопухолевого лекарственного лечения необходима оценка биологического подтипа опухоли на основе результатов ИГХ исследования статуса рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER2/neu и маркера пролиферации Ki-67 [7].

Злокачественные образования молочных желез демонстрируют значительную вариабельность клеточного состава на генетическом уровне [8].

Амплификация HER2/neu не является устойчивой величиной, что проявляется вариабельностью числа копий HER2/neu как между клетками одной опухоли (пространственная гетерогенность), так и при прогрессировании заболевания (временная гетерогенность). Многочисленные исследования указывают на то, что существование в пределах одной опухоли клеток с различным HER2/neu-статусом

во многом определяет ответ на таргетную терапию, а также объясняет феномен резистентности к проводимому лечению [9].

Хирургическое вмешательство различного объема с последующей адъювантной системной терапией — стандарт лечения раннего РМЖ. При местнораспространенном процессе применяют неоадъювантное лечение (НАТ) [10]. Цели проведения НАТ: увеличение возможностей выполнения органосохраняющих операций, определение чувствительности к системным видам лечения и оценка выраженности патоморфологического ответа с возможностью назначения адъювантного лечения. НАТ непосредственно влияет на опухолевые клетки, что приводит к дистрофии, апоптозу клеток, на тканевом уровне формируются поля некроза с последующим развитием очагов фиброза и склероза, могут присоединяться вторичные изменения в виде инфильтрации различного клеточного состава, которые и составляют так называемое опухолевое ложе [11].

Некоторые ученые считают, что малый объем образцов ткани, полученных с помощью трепан-биопсии, не отражает всей целостной картины фенотипических характеристик опухоли, поскольку в образцах могут проявляться различные молекулярные экспрессии (амплификации) и гетерогенность внутри опухоли [12]. Приводим описание собственного клинического наблюдения.

Клинический случай

Пациентка П., 47 лет, была направлена из поликлиники по месту жительства акушером-гинекологом на консультацию к маммологу в поликлинику ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень) после профилактической маммографии и УЗИ молочных желез с подозрением на злокачественное новообразование правой молочной железы.

При объективном осмотре: правая молочная железа деформирована за счет опухоли в наружных квадрантах, отмечался отек кожи без гиперемии. В подмышечной области справа пальпировался плотный подвижный лимфатический узел до 2 см.

Пациентка направлена на дообследование, в рамках которого проведена ОФЭКТ/КТ: в верхних квадрантах правой молочной железы диагностирована картина повышенного диффузно-неравномерного накопления радиофармпрепарата (РФП). Очаги гиперфиксации РФП визуализировались в лимфатических узлах подмышечной области справа. При выполнении трепан-биопсии образования молочной железы обнаружена морфологическая картина, соответствующая инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа, трабекулярного строения, умеренной степени дифференцировки с очагами внутрипротоковой карциномы с комедо-некрозами в центре, промежуточной степени злокачественности. Тонкоигольная аспирационная биопсия подмышечного лимфатического узла показала, что картина характерна для метастаза протокового рака.

Стандартное обследование включало сцинтиграфию костей скелета, КТ органов грудной полости (ОГП), брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением, данные за отдаленные метастазы не выявлены.

С учетом данных клинической картины, инструментальных исследований, морфологии поставлен диагноз: *Рак правой молочной железы. Вторичная отечно-инфильтративная форма, метастазы в подмышечные лимфатические узлы справа cT4bN2aMo, стадия IIIb, клиническая группа II. Из сопутствующих заболеваний: Перелом левой большеберцовой кости и верхней трети левой малоберцовой кости.*

На ИГХ: РЭ — 99% (в сумме баллов — 8), РП — 99% (в сумме баллов — 8), HER2/neo1+, Ki-67 — 65%. Данный фенотип соответствовал люминальному В (HER2-).

Согласно клиническим рекомендациями Ассоциации онкологов России, пациентке показано проведение неоадъювантной полихимиотерапии по следующей схеме: 4 курса АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 недели) и 4 курса доцетаксела 75 мг/м² 1 раз в 3 недели с оценкой динамики каждые 2 курса.

Запланированный цикл химиотерапии пациентка получила в полном объеме с 03.12.2019 г. по 23.06.2020 г., наблюдалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли, уменьшения отека, лимфатические узлы не определялись, что создало условия для планируемого оперативного лечения. Однако была выполнена сцинтиграфия костей, и в результате выявлен метастаз в грудном позвонке на уровне Th-5, по данным КТ, склеротический очаг.

При дообследовании данные за висцеральное поражение не получены, при УЗИ молочных желез отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размера опухоли.

С учетом диссеминирования злокачественного новообразования в виде метастазов в кости, биологического подтипа опухоли и отсутствия симптомов висцерального криза, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, оперативное лечение не показано, начали гормонотерапию.

С августа 2020 г. по март 2021 г. больная получала специальную противоопухолевую гормонотерапию: гозерелин (Золадекс) 3,6 мг подкожно 1 раз в месяц + тамоксифен по 20 мг внутрь по 1 таблетке в сутки. Поскольку обнаружили метастазы в кости, был назначен бисфосфонат — золедроновая кислота по 4 мг в/в капельно 1 раз в месяц в течение 3–6 месяцев, при стабилизации — поддерживающий режим. При КТ-контроле от 02.02.2021 г. отмечалось увеличение размера лимфоузла в левой подмышечной области. Показана смена терапии из-за люминального В HER2-подтипа опухоли.

С февраля по сентябрь 2021 г. проведены 8 курсов химиотерапии по схеме «капецитабин + бисфосфонаты». Локально, в области правой молочной железы, отмечалась отрицательная динамика за счет появления изъязвления в области

соска правой молочной железы, отекающей левой молочной железы и инфильтративных изменений, в связи с чем выполнена трепан-биопсия образования левой молочной железы: диагностирована инвазивная протоковая карцинома NOS солидно-трабекулярного строения, умеренной степени дифференцировки, с наличием внутрипротоковой карциномы промежуточной степени злокачественности. По ИГХ: РЭ — 98%, ПР — 2%, HER2 2+, Ki-67 — 75%. Амплификации нет (рис. 1, 2).

Поскольку ранее был зафиксирован локальный положительный ответ на неоадьювантную полихимиотерапию, приняли решение начать терапию таксанами в монорежиме — доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели. После второго курса отмечалась положительная динамика. После 6-го цикла монокимиотерапии (мХТ) проведено контрольное обследование, и наблюдалось увеличение в размере ранее отмеченных метастазов в костях скелета и гидроторакса справа.

Рисунок 1

Неполное мембранное слабое окрашивание опухолевых клеток. (Здесь и далее иллюстрации авторов)

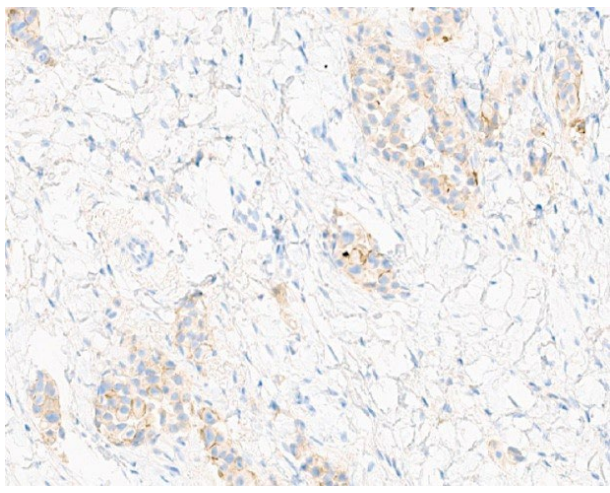
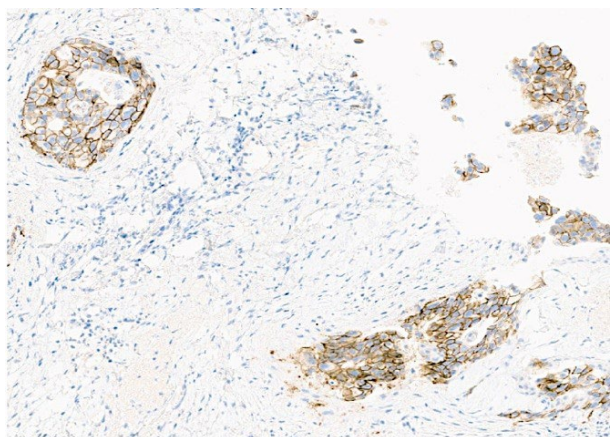


Рисунок 2

Интенсивное полное мембранное окрашивание опухолевых клеток



С целью уточнения HER2/neu статуса решено провести трепан-биопсию подмышечного лимфатического узла слева. При ИГХ обнаружено: РЭ — 99%, ПР — 2%, HER2/neu 3+, Ki-67 — 65%. При исследовании HER2/neu в данном материале выявлена гетерогенность окрашивания (рис 3). Полученный при этом исследовании иммунофенотип соответствует люминальному В (HER2+), что послужило показанием к дополнению лечения таргетной терапией трастузумабом 8 мг/кг (нагрузочная доза), далее 6 мг/кг 1 раз в 3 недели к режиму химиотерапии (доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели). За время лечения суммарно больная получила 10 курсов мХТ + 7 курсов таргетной терапии.

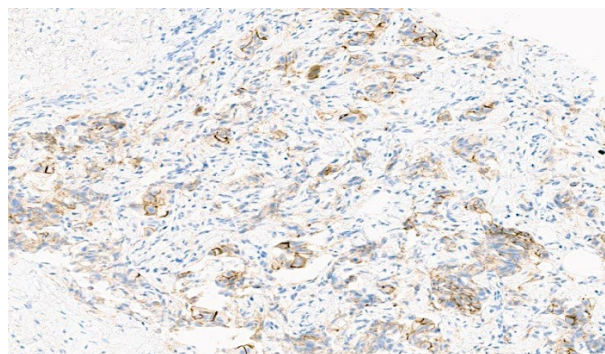
С 07.2022 г. в связи с отрицательной динамикой, по данным КТ ОГП (увеличение размеров и количества метастазов в легких), произведена смена химиотерапии на гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни в течение 30 мин + карбоплатин АУС 5 в/в в 1-й день + продолжение таргетной терапии трастузумабом.

Лечение осложнилось токсическим гепатитом высокой степени активности, по данным биохимического анализа крови, что послужило причиной отмены химиотерапии. Из-за неприемлемой токсичности (токсический гепатит высокой степени активности по шкале СТСАЕ) на фоне схемы GemCab решено продолжить лечение пациентки в следующем режиме: лапатиниб 1250 мг/сут внутрь ежедневно + капецитабин 2000 мг/м²/сут 1–14-й дни каждые 3 недели. После проведения двух курсов терапии в полном объеме пациентка направлена на контрольное обследование: КТ ОГП, по данным которой диагностирован прогрессирующий рост метастазов в легких.

С 03.11.2022 г. с учетом стадии заболевания, молекулярно-биологического подтипа опухоли (люминальный В, HER2+), прогрессирования онкопроцесса консилиум принял решение начать двойную таргетную терапию с мХТ: трастузумаб + пертузумаб 840 мг (нагрузочная доза), далее 420 мг (поддерживающая доза) 1 раз в 3 недели + таксаны (паклитаксел) 80 мг/м² еженедельно. На настоящий момент пациентка прошла 2 цикла таргетной терапии и 6 еженедельных введений химиотерапии

Рисунок 3

Мембранная экспрессия маркера HER2/neu с интенсивностью от слабой до умеренной



и продолжает получать данную терапию, отмечается локально положительная динамика, опухолевое изъязвление в области соска правой молочной железы находится в стадии заживления, уменьшился объем отека и инфильтрации.

Заключение

Феномен гетерогенности амплификации HER2/neu в HER2/neu-положительных опухолях может

иметь большое значение при прогнозировании исхода заболевания и выборе тактики лечения рака молочной железы (PMЖ). Рассматриваемый клинический случай демонстрирует чрезвычайную вариабельность амплификации HER2/neu при PMЖ. Данный факт обуславливает необходимость определения статуса HER2/neu при первичной диагностике, после проведения неоадъювантной терапии и при прогрессировании заболевания с целью верификации биологического подтипа опухоли молочных желез и выбора тактики лечения пациентки.

Литература

1. Конышев К.В., Сазонов С.В. Изменение экспрессии иммуногистохимических маркеров в регионарных метастазах рака молочной железы. *Архив патологии*. 2020; 82(4): 19–25. [Konyshov K.V., Sazonov S.V. Changes in expression of immunohistochemical markers in regional breast cancer metastases. *Pathology Archive*. 2020; 82(4): 19–25. (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol20208204119
2. Bredin P., Walshe J.M., Denduluri N. Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast cancer. *Semin. Oncol.* 2020; 47(5): 259–69. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.07.008
3. Данильченко Е.О., Налётов А.А. Выбор оптимальной тактики лечения HER2 положительного рака молочной железы (обзор литературы). *Научный форум. Сибирь*. 2020; 6(1): 50–2. [Danilchenko E.O., Naletov A.A. The choice of optimal tactics for the treatment of HER2 positive breast cancer (literature review). *Scientific Forum. Siberia*. 2020; 6(1): 50–2. (in Russian)].
4. Takada M., Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin. Clin. Oncol.* 2020; 9(3): 32. DOI: 10.21037/cco-20-123
5. Wang L., Jiang Q., He M.Y., Shen P. HER2 changes to positive after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a case report and literature review. *World J. Clin. Cases*. 2022; 10(1): 260–7. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i1.260
6. Oh D.Y., Bang Y.J. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020; 17(1): 33–48. DOI: 10.1038/s41571-019-0268-3
7. Kay C., Martínez-Pérez C., Meehan J., Gray M. et al. Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer. *Future Oncol.* 2021; 17(13): 1665–81. DOI: 10.2217/fon-2020-0504
8. Zhang H., Katerji H., Turner B.M., Hicks D.G. HER2-low breast cancers. *Am. J. Clin. Pathol.* 2022; 157(3): 328–36. DOI: 10.1093/ajcp/aqab117
9. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патологии*. 2018; 80(6): 62–7. [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaia I.V. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *Pathology Archive*. 2018; 80(6): 62–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol20188006162
10. Бахова Л.А. Шведский М.С., Шевлюкова Т.П. Прогностическая оценка опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раке молочных желез. *Медицинская наука и образование Урала*. 2022; 3(111): 129–31. [Bachova L.A., Shvedsky M.S., Shevlyukova T.P.. Prognostic evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Medical Science and Education of the Urals*. 2022; 3(111): 129–31. (in Russian)]. DOI: 10.36361/18148999_2022_23_3_129
11. Шурпач А.А., Красный С.А., Хоров А.О., Третьяк И.Ю. и др. HER2/neu-позитивный рак молочной железы: актуальность и роль таргетной терапии. *Онкологический журнал*. 2021. 58(2): 48–54. [Shurpach A.A., Krasny S.A., Khorov A.O., Tratyak I.Yu. et al. HER2/neu-positive breast cancer: the relevance and role of targeted therapy. *Oncological Journal*. 2021. 58(2): 48–54. (in Russian)]
12. Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Кропмаер К.П., Макаркина Л.Г. и др. Современные патогенетические аспекты доброкачественных дисплазий молочных желез. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 72(1): 93–6. [Beznoshhenko G.B., Kravchenko E.N., Kropmaer K.P., Makarkina L.G. et al. Modern pathogenetic aspects of bleaching displays of mammary gland. *Mother and Child in Kuzbass*. 2018; 72(1): 93–6. (in Russian)]