УДК 618.19-006.6-074:577.08
DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2177-2194

РАСТВОРИМЫЙ ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ ДОМЕН РЕЦЕПТОРА HER2/neu ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Н.Е. Кушлинский[1)], Е.С. Герштейн[1)], Л.К. Овчинникова[2)], Н.А. Огнерубов[3)]
[1)] Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН Минздрава России
115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, 23
E-mail: biochimia@mtu-net.ru
2) Московский областной онкологический диспансер
143900, Российская Федерация, Московская обл., г. Балашиха, ул. Карбышева, 6
[3)] Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Представлены данные современной литературы о клинической значимости растворимого рецептора HER2/neu (sHER2) в крови больных раком молочной железы с учетом основных клинических и морфологических характеристик заболевания. Анализ приведенной литературы позволяет утверждать, что в большинстве работ, посвященных изучению sHER2 при РМЖ, представлены обнадеживающие результаты. Перспективным следует считать определение sHER2 в сыворотке крови больных РМЖ для прогноза, предсказания ответа на анти-HER2 терапию, а также в качестве маркера, позволяющего контролировать клиническое течение заболевания.
Ключевые слова: растворимый рецептор HER2/neu; рак молочной железы; прогноз

Рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенная опухоль [1–2], в которой, как и в других злокачественных новообразованиях, невозможно встретить две одинаковые опухолевые клетки как с точки зрения генетической структуры, так и с точки зрения эпигенетической организации и ее метаболического состояния [3]. Вместе с тем на протяжении многих десятилетий исследователи пытаются выделить биологические характеристики, которые отличают нормальные клетки от опухоль-трансформированных. К настоящему времени известны основные и дополнительные признаки, отличающие опухолевую клетку от нормальной [4–5]. Эти характеристики изменяются и дополняются в результате значительного прогресса, достигнутого в последние годы в области экспериментальной онкологии, молекулярной генетики и биохимии. Среди основных признаков, определяющих злокачественный рост, можно выделить: изменение сигнальной системы клетки для обеспечения постоянной пролиферации; снижение или полное отсутствие клеточного ответа на факторы, супрессирующие рост и деление; инактивация апоптоза; приобретение свойств, увеличивающих время жизни; стимулирование неоангиогенеза; активации инвазивной и метастатической активности [5]. Кроме основных отличий, выделяют также дополнительные признаки, к которым относятся генетическая нестабильность, изменение энергетического метаболизма для удовлетворения потребности в росте и делении, отсутствие иммунного контроля [6–7].

Все вышеуказанные признаки – результат нестабильности генома опухолевой клетки, формируются в течение длительного времени и закрепляются в ходе дальнейшей прогрессии. Свойства, которые в дальнейшем будут способствовать развитию новообразования, часто проявляются задолго до обнаружения клеток опухоли, еще на уровне воспалительных и предопухолевых процессов [8].

Ключевую роль в развитии злокачественных опухолей играет активация и экспрессия онкогенов [5; 8–9]. Продуктами экспрессии онкогенов являются различные сигнальные белки и другие регуляторные молекулы.

Хорошо известно, что одной из фундаментальных особенностей злокачественных опухолей является способность к неограниченному автономному росту, в основе которого лежат эффекты факторов роста – белков или полипептидов, продуцируемых опухолевыми клетками или другими компонентами опухолевой ткани (фибробластами, инфильтрирующими опухоль макрофагами и лимфоцитами, эндотелиоцитами) и взаимодействующих со специфическими тирозинкиназными рецепторами на поверхности клеток-продуцентов или соседних клеток, стимулируя в результате последующей сложной цепи событий клеточное деление. Наиболее изученной и клинически реализованной является сигнальная система с участием рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) и родственных ему рецепторов семейства c-erbB или HER (human epidermal growth factor receptor), в которое входят четыре белка – продукта онкогенов группы c-erbB: собственно РЭФР (ErbB-1, HER1), а также ErbB-2 (HER2/neu), ErbB-3 (HER3) и ErbB-4 (HER4) [10, с. 374-394; 11–14]. Это сходные по структуре трансмембранные рецепторы, внутриклеточная часть которых обладает тирозинкиназной активностью. Наиболее известными лигандами рецепторов семейства c-erbB

являются эпидермальный и α-трансформирующий факторы роста, амфирегулин и cripto, взаимодействующие только с РЭФР, а также херегулины (неурегулины), взаимодействующие с ErbB-3 и ErbB-4. Ни одного лиганда, взаимодействующего с рецептором ErbB-2 (HER2/neu), до настоящего времени не обнаружено, что связано, по-видимому, с дефектом лиганд-связывающего домена этого рецептора [15].

Биологическая характеристика HER2/neu. HER2/neu (далее HER2) – трансмембранная рецепторная тирозинкиназа (мол. масса 185 kDa), иногда ее называют также белок p185, экспрессируется в основном на эпителиальных клетках, кодируется геном, локализованным в 17q хромосоме [16–17]. Структура молекулы рецептора включает внутриклеточный тирозинкиназный домен, небольшую трансмембранную часть и внеклеточный домен, который подобен таковым у других членов семейства HER [11; 16; 18–19]. Однако важно еще раз подчеркнуть, что ни одного лиганда, взаимодействующего с HER2, не обнаружено.

Таком образом, HER2 – это уникальный представитель семейства рецепторов c-erbB, который, не взаимодействуя ни с одним из известных факторов роста, активирующих родственные рецепторы, является тем не менее ключевым звеном передачи митогенных сигналов всех ЭФР-подобных пептидов и необходим для успешного функционирования всей системы [20]. Ключевая роль HER2/neu объясняется тем, что после связывания лиганда хотя бы одним членов семейства c-erbB происходит их гомо- или гетеродимеризация с последующей активацией ras- и PI3K/Akt сигнальных путей [14]. Образование гетеродимеров способствует усилению аффинности участвующего в димере рецептора и усилению его митогенной активности [10; 21], а гетеродимеры, включающие в качестве одного из компонентов HER2, являются наиболее функционально активными.

Наличие у HER-2/neu как внутри-, так и внеклеточной части приводит к тому, что в процессе димеризации может происходить деградация молекулы рецептора и миграция его внешнего домена в межклеточную среду. Внеклеточная часть рецептора HER2 – гликозилированный белок (мол. масса от 97 до 115 kDa) впервые был обнаружен в среде культивирования некоторых линий клеток РМЖ [22–23]. Растворимый внеклеточный домен HER2 (sHER2) выявлен также в плазме и сыворотке крови здоровых женщин, больных доброкачественным опухолями и РМЖ [13–14; 24–29].

Слущивание внеклеточного домена мембраносвязанной молекулы HER2 ассоциировано с наличием в клетках конститутивно активного усеченного внутриклеточного рецептора с мол. массой 95 kDa (p95HER2) [30]. Внеклеточный домен HER2 и p95HER2 координировано образуются в результате протеолитических процессов с вовлечением матриксных металлопротеиназ (ММП) семейства ADAM [31].

Исследование связи между уровнями p95HER2 в РМЖ и концентрацией sHER2 в сыворотке крови продолжаются, а представленные данные свидетельствуют в пользу предположения о том, что слущивание внеклеточного домена может быть ответственным за агрессивное, прогностически неблагоприятное поведение РМЖ, характеризующегося гиперэкспрессией HER2. Так, показано, что полученные генно-инженерным методом клетки, у которых в гене HER2 отсутствует последовательность, соответствующая внеклеточному домену, экспрессируют p95HER2 со значительно повышенной тирозинкиназной активностью и существенно (в 10–100 раз) увеличенным трансформирующим потенциалом по сравнению с клетками, экспрессирующими полноразмерный рецептор. Более того, экспрессия p95HER2 более часто встречается в РМЖ больных с метастазами в лимфоузлах, чем при отсутствии таковых, и, по-видимому, ассоциирована с резистентностью к трастузумабу (герцептину) – моноклональному гуманизированному антителу к внеклеточному домену HER2.

Вопрос о механизмах и факторах, вовлеченных в процесс слущивания внеклеточного домена рецептора HER2, остается дискуссионным. Как уже отмечено, некоторые авторы полагают, что это связано с активацией ММП, т. к. ингибирование этого процесса осуществляется рядом ингибиторов ММП (EDTA, TAPI-2, батимистат) [32]. В другом исследовании фрагменты p95 были выявлены в клетках РМЖ в 58,3 % наблюдений, а уровни экспрессии его были вариабельны [33]. В этой работе авторы показали, что активатор ММП (4-амино-фенилртутная кислота) активно способствовал расщеплению HER2/neu в клетках РМЖ, гиперэкспрессирующих HER2/neu, что приводило к усилению продукции фрагмента p95, но данный процесс блокировался ингибитором ММП батимистатом. При этом расщепление рецептора HER2/neu под действием 4-аминофенилртутной кислоты может блокироваться транстузумабом, приводя к снижению продукции фрагмента p95. Транстузумаб оказывал прямое ингибирующее влияние на основные процессы, вовлеченные в расщепление HER2/neu в гиперэкспрессирующих HER2/neu клетках РМЖ. Однако, несмотря на то, что ММП считают активными участниками процессов инвазии и метастазирования РМЖ, вопрос о вовлечении sHER2 в эти механизмы до конца не изучен.

Показано также, что на активность слущивания внеклеточного домена рецептора HER2 в циркуляторное русло у больных метастатическим РМЖ оказывает влияние сывороточная синтаза жирных кислот (sFASN) [34].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ HER2/neu

Белок HER2/neu стал одной из первых мишеней молекулярно-направленной («таргетной») терапии опухолей. Препарат герцептин (трастузумаб), блокирующий внеклеточный домен HER2/neu, успешно используется в комбинированном лечении РМЖ (в первую очередь метастатического), однако эффективное использование биологически активных препаратов предусматривает предварительную оценку индивидуальной чувствительности больных к данному виду лечения.

Существует несколько методов определения HER2-статуса опухолей: 1) иммуногистохимический (ИГХ) метод оценки экспрессии белка HER2 [35–36]; 2) метод флюоресцентной гибридизации *in situ* – (Fluorescent In Situ Hybridization – FISH) для оценки амплификации (числа копий) гена HER2; 3) тест хромогенной гибридизации *in situ* (CISH) – аналог метода FISH, в котором используются нефлюоресцентные метки; 4) иммуноферментный метод (ИФА, ELISA), который используют с 1991 г. для анализа HER2 как в ткани опухоли [24], так и в сыворотке крови [26]. Кроме того, в 1997 г. предложили метод определения антител к HER2 в крови здоровых и больных РМЖ [37]. Авторы провели

исследование антител к HER2 у 107 больных РМЖ и у 200 здоровых лиц и выявили, что наличие антител к HER2 у больных РМЖ коррелировало с HER2-позитивностью опухоли.

ИГХ-метод. Первые ИГХ исследования уровня экспрессии HER2 в парафиновых блоках РМЖ были представлены в 1987–1989 гг. [38–39], при этом гиперэкспрессия белка HER2 была обнаружена в 25–30 % опухолей [35–40]. По данным [41], белок HER2 чаще выявляется в первичных РМЖ: экспрессия HER2 обнаружена в 34 % образцов протокового рака *in situ*, в 17 % – при инфильтративном протоковом РМЖ с преобладанием внутрипротокового компонента и в 12,5 % – при чисто инфильтративной протоковой карциноме.

Значительный разброс показателей и частоты выявления экспрессии белка HER2 в опухолях, вероятно, связан с гетерогенностью новообразований, методикой получения материала, гетерогенностью используемых антител, поскольку в каждом отдельном учреждении использовали собственные критерии с различными показателями чувствительности, специфичности и точности метода.

В настоящее время с появлением коммерческих наборов для проведения ИГХ-анализа стало возможным стандартизировать методики определения экспрессии HER2. Например, американское Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило два вида антител для ИГХ метода с целью выявления больных для терапии Герцептином. Они включают Herceptest (DAKOCytomation, Copenhagen, Denmark) и Pathway (Ventana, Medical Systems, Tucson, AZ). Стандартизованная система подсчета и интерпретации результатов ИГХ-анализа была разработана с помощью стандартных клеточных линий. В данной системе клетки, содержащие менее 20000 рецепторов, не покажут никакого окрашивания (0); клетки, содержащие приблизительно 100000 рецепторов, показали бы частичное окрашивание мембраны менее чем у 10 % клеток (1+); в клетках, содержащих около 500000 рецепторов, полное окрашивание будет наблюдаться более чем в 10 % клеток (2+); полное и сильное окрашивание мембраны больше, чем у 10 % клеток, показали бы клетки, содержащие приблизительно 2300000 рецепторов (3+) [42].

FISH-анализ. Преимущество метода заключается в возможности оценить амплификацию или количество копий гена, кодирующего рецептор HER2 [7]. Техника FISH-анализа очень надежна и обеспечивает чувствительность 95,5 % и специфичность 100 % для обнаружения амплификации гена HER2. В настоящее время для FISH-анализа применяются два коммерческих набора, разрешенные к применению FDA: PathVysion (Vysis, Downers Grove, IL), рекомендованный для пациенток с региональными метастазами, подлежащих адъювантной терапии антрациклин-содержащими схемами, а также для выявления группы больных, у которых возможна терапия Герцептином, и Inform Test (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ), используемый для определения амплификации гена HER2 в качестве прогностического фактора у пациенток с РМЖ без региональных метастазов [35].

CISH. Позже помимо указанных выше ИГХ и FISH методов тестирования HER2 была предложена новая методика хромогенной гибридизации *in situ* (CISH) как альтернатива FISH [43]. Данная методика основана, в отличие от FISH, на пероксидазной реакции, которая может визуализироваться с помощью обычного микроскопа и устраняет потребность в более дорогом флуоресцентном оборудовании. Хотя технические преимущества CISH по сравнению с FISH были продемонстрированы, необходимо продолжать исследования, чтобы с полной уверенностью утверждать об адекватности двух методов [44–45].

ИГХ и FISH-методы используют в комплексе, что позволяет более точно отбирать группы пациенток для таргетной терапии Герцептином. Подробно эти методы опубликованы Американским обществом клинической онкологии – колледжом американских патологов (ASCO-CAP).

ИГХ метод достаточно прост в выполнении и может применяться в условиях большинства патологоанатомических лабораторий. FISH-метод более дорогостоящий и трудоемкий, требующий специального оборудования. Поэтому он, как правило, используется для подтверждения или уточнения результатов ИГХ-анализа [46]. Сравнительный анализ результатов ИГХ и FISH методов показал значительную степень их соответствия. Так, большинство сообщений свидетельствует о более чем 90 % совпадений ИГХ и FISH результатов при гиперэкспрессии HER2 (3+), в некоторых случаях достигая 100 % [22; 36]. Однако такой тенденции не наблюдается в случае экспрессии HER2 (2+), что требует применения обеих методик для принятия решения о терапии герцептином. В ретроспективном анализе, изучавшем корреляцию между амплификацией гена HER2, выявленной FISH методом, и результатами ответа на проводимую терапию показано, что данная методика является предпочтительной для выявления групп больных, требующих назначения герцептина [47].

Некоторые исследователи сравнивали результаты определения статуса HER2 в первичной опухоли с данными, полученными при исследовании метастазов у тех же больных. Известно, что 70–90 % РМЖ являются HER2-негативными [13; 28], однако примерно в 20 % (от 10 до 40 %) случаев эти HER2-негативные первичные новообразования дают впоследствии при рецидиве HER2-положительные метастазы [48–51]. В частности, описано превращение HER2-негативного статуса первичной опухоли в HER2-позитивный статус метастазов у женщин с т. н. «тройным негативным» РМЖ [52–53].

В сообщении [48] проанализирован статус HER2/neu при помощи ИГХ и FISH методов, как в первичной опухоли, так и, по крайней мере, в одном отдаленном метастатическом очаге у 107 больных РМЖ. При оценке амплификации гена в первичной и метастатической опухоли получены схожие данные – 25 и 24 % положительных образцов соответственно. Однако при FISH-анализе опухолей 68 пациенток с первичным и метастатическими очагами было обнаружено расхождение результатов в 5 (7 %) из 68 случаев, причем у 3 из этих 5 больных обнаружена амплификация в метастатическом очаге при отсутствии таковой в первичной опухоли. В случае с ИГХ исследованием данное несоответствие было обнаружено в 6 % случаев (6 из 100), причем во всех случаях гиперэкспрессия выявлялась только в метастатическом очаге.

В другой работе, включавшей исследование экспрессии и амплификации HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге у 58 больных РМЖ, было показано, что различия наблюдаются у 8 (14 %) пациенток.

В одном случае в метастатическом очаге не выявлялась гиперэкспрессия HER2 при наличии ее в первичной опухоли, а в 7 случаях наоборот метастатические очаги демонстрировали возрастание экспрессии HER2 по сравнению с первичным очагом [50].

Метод ИФА в определении внеклеточного домена рецептора HER2. Метод ИФА можно использовать для количественного определения всего белка p185 в опухоли или его циркулирующего растворимого фрагмента в плазме или сыворотке крови. Так, используя моноклональные антитела (МА), направленные на выявление внеклеточного домена HER2, [22] продемонстрировали, что фрагмент рецептора HER2 мигрировал во внеклеточную среду культуры SK-BR-3 клеток РМЖ. Исследование, основанное на применении специфических МА к внеклеточному домену рецептора HER2/neu в комбинации с иммунопреципитацией и Western blot методом, позволило определить, что внеклеточный домен является гликопротеидом с молекулярной массой между 97 и 115 kDa [23].

Описано множество вариантов ИФА теста, используемых для определения sHER2 в плазме и сыворотке крови, однако отсутствие стандартизации этих методов затрудняет сравнение результатов, полученных разными авторами. Например, в трех ранних публикациях [26; 54–55] сообщается об исследованиях с использованием одного специфического коммерческого набора (Triton-Ciba Corning-Chiron), при этом авторы указывают три различных границы нормы – 3, 12 и 30 ед/мл соответственно. В автоматизированном Immuno-1 HER2/neu тесте (Bayer HealthCare, Tarrytown, NY) и наборе Oncogene Science Manual Microtiter Plate HER2/neu test (Oncogene Science, Cambridge, MA) используются схожие мышиные МА к растворимым фрагментам HER2/neu (p97-115 kDa) – NB-3 и TA-1 [22] и определен одинаковый пороговый уровень sHER2 – 15 нг/мл. Отмечена выраженная корреляция между результатами автоматического и ручного методов [56–58].

Проанализировано 20 исследований, проведенных с помощью Triton-Ciba-Chiron теста с одиннадцатью различными показателями нормы от 5 до 30 ед/мл, а также 120 и 450 фмоль/мл, однако в настоящее время данный тест недоступен для рутинного использования. Обнаружено также 5 сообщений, где ИФА проводили с использованием Nicherei assay, 3 исследования с использованием Calbiochem или ORP assay, 3 сообщения об использовании Dianova assay и 2 – Bender assay, однако каких-либо ссылок, описывающих специфику антигена или стандарты их применения, не представлено. Изучение методик Calbiochem, Dianova и Bender продолжается. В некоторых сообщениях по поводу использования тест-системы Bender указывают, что с ее помощью определяется полноразмерный sHER2 (p185 kDa), но это не подтверждено научными исследованиями. В других публикациях с использованием этого же метода сообщается о реакции, направленной на укороченную внеклеточную часть рецептора HER2 (p97-115kDa) [23–24; 26].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ sHER2 У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Взаимосвязь концентрации sHER2 в периферической крови и HER2-статуса РМЖ. Данные о взаимосвязи концентрации sHER2 в периферической крови и HER2-статуса опухоли больных РМЖ остаются противоречивыми. Так, в работе [59] представлены данные иммунохимического определения sHER2, который выявлен у 15 % больных РМЖ, при этом не всегда экспрессия рецептора HER2 в опухоли совпадала с обнаружением циркулирующего sHER2 в крови. Сравнительный анализ уровней sHER2 в сыворотке крови и экспрессии рецептора HER2 в опухоли до проводимой терапии у 118 больных РМЖ позволил [60] сделать заключение о том, что повышенные уровни sHER2 были обнаружены только у 16,2 % пациенток с HER2-позитивнми опухолями, а у некоторых больных с невыявленной ИГХ/FISH методами экспрессией HER2 в ткани новообразования отмечены повышенные уровни sHER2в сыворотке крови.

По данным [61], повышенные уровни sHER2 (≥15,2 нг/мл) до операции выявлены в сыворотке крови только у 4,4 % больных, а гиперэкспрессия рецептора HER2 – в 24,2 % опухолей 2862 обследованных больных РМЖ. В то же время [62] показали, что 17–20 % больных РМЖ, чьи опухоли характеризовали как HER2-негативные, имели повышенные уровни sHER2, и предложили использовать ИГХ тест для скрининга HER2-позитивности первичных опухолей, FISH – как дополнительный тест и метод ИФА – для мониторинга этих больных. Также считают, что sHER2 можно использовать в качестве дополнительного маркера при оценке HER2 статуса первичной опухоли больных РМЖ [63].

Авторы, обследовавшие 437 больных РМЖ с HER2-негативными первичными опухолями, обнаружили, что у 69 из них (15,7 %) отмечены повышенные уровни sHER2 [64]. Повышенные уровни sHER2 были выявлены ими и у 45 из 209 пациенток (20,5 %) с неизвестным рецепторным статусом опухоли. Эти авторы также предложили дополнительно к ИГХ методу использовать определение sHER2 в сыворотке крови для повышения чувствительности определения HER2 статуса первичной опухоли. Они рекомендовали использовать определение уровней sHER2, в первую очередь у пациенток, имевших отрицательный или неизвестный HER2 статус первичной опухоли.

В работе [65] исследовали уровни sHER2 и экспрессию рецептора HER2 в опухолях больных РМЖ женщин и мужчин и обнаружили следующие особенности: показатели sHER2 выше у здоровых мужчин, чем у женщин; отмечена возрастная зависимость уровней sHER2 у женщин – у пожилых маркер выше; обнаружена корреляционная связь между уровнем sHER2 и рецептором HER2 в первичной опухоли больных локализованным и метастатическим РМЖ. При пороговом уровне sHER2 30 нг/мл у всех больных РМЖ отмечен HER2-положительный статус первичной опухоли. Эти авторы также настоятельно рекомендуют использовать исследование sHER2 у больных РМЖ в качестве маркера, характеризующего с большей долей вероятности HER2 статус опухоли.

Несомненный интерес представляют также данные, полученные [66] при исследовании дооперационных уровней sHER2 в сравнении с показателями экспрессии рецептора HER2 (ИГХ/FISH) в первичной опухоли у 232 больных ранним РМЖ. Авторы выявили высокие уровни sHER2 в сыворотке крови 38,2 % больных и экспрессию рецептора в опухолях 33,2 %. При этом показатели sHER2 коррелировали с постменопаузальным статусом, высокой степенью дифференцировки опухоли, отрицательным статусом рецепторов стеро-

идных гормонов в опухоли и высокими уровнями маркера CA15-3.

Недавно [67], используя хемилюминисцентный метод, также выявили связь уровня sHER2 у больных РМЖ не только с экспрессией рецептора HER2 в первичной опухоли, но и с прогнозом, а также показателями безрецидивной выживаемости.

Важно подчеркнуть, что во многих исследованиях показано, что больные РМЖ с HER2-негативной опухолью могли иметь повышенные уровни sHER2 при развитии метастатического рака [16–17; 27; 29; 62; 68–74].

Таким образом, многие авторы [14; 75–79] подтверждают предположение о существования группы больных РМЖ, у которых в период прогрессирования болезни (метастазирования) выявляется sHER2, хотя при исследовании первичной опухоли этих пациенток экспрессия рецептора HER2 не была обнаружена.

Механизм повышения уровня циркулирующего sHER2 при образовании метастазов до конца не ясен. Полагают, что в первичной опухоли всегда достаточно HER2+ опухолевых клеток, способных к образованию метастатических очагов, что, вероятно, и приводит к последующему увеличению концентрации sHER2. В связи с этим возникает вопрос о том, можно ли больных, опухоли которых содержат менее 10 % HER2+ клеток по данным ИГХ, считать обладающими отрицательным HER2 статусом и, соответственно, не проводить им анти-HER2-таргетную терапию. Чтобы ответить на этот важный вопрос, должны быть проведены дополнительные клинические исследования, т. к. большое число больных РМЖ может не получить соответствующее лечение. В связи с тем, что экспрессия рецептора HER2, не обнаруженная в первичной опухоли больных РМЖ, может появиться или, наоборот, исчезнуть в клетках метастатической опухоли, некоторые авторы рекомендуют выполнять повторную биопсию этих очагов и исследовать в них экспрессию этого белка для уточнения показаний к таргетной терапии [80–81].

Несмотря на описанные выше многочисленные наблюдения, в настоящее время считается, что только ИГХ и FISH методы являются обязательными для определения статуса HER2/neu в первичной опухоли. В противовес этим методикам, ИФА – это единственный способ проводить мониторинг уровня этого белка после хирургического удаления опухоли у больных РМЖ.

Анализ экспрессии HER2 на циркулирующих опухолевых клетках. В последнее время большой интерес исследователей вызывает анализ экспрессии HER2 не только в первичной опухоли или сыворотке/плазме крови, но и в циркулирующих опухолевых клетках, хотя результаты этих исследований неоднозначны [82–84]. Так, [82] выявили в 32 % случаев несогласующиеся результаты по экспрессии HER2 в первичной опухоли и циркулирующих метастатических клетках РМЖ, а именно: 29 % (8/28) больных с HER2-отрицательными первичными опухолями и HER2-положительными циркулирующими опухолевыми клетками и 42 % (5/12) с противоположным соотношением экспрессии маркеров. Основной и наиболее важный вывод этого исследования состоит в том, что у пациенток с HER2-отрицательным первичным РМЖ при прогрессировании заболевания выявляются HER2-положительные циркулирующие метастатические клетки.

Также рекомендуют исследовать ИГХ методом экспрессию рецептора HER2 на циркулирующих опухолевых клетках, поскольку [85] показали, что эффект анти-HER2 терапии у больных с выявленной экспрессией маркера в этих клетках достоверно увеличивал длительность безрецидивного периода. При этом авторы отметили, что у 52 % (14/27) больных РМЖ с HER2-позитивной опухолью не выявлена экспрессия рецептора на циркулирующих клетках РМЖ и анти-HER2 лечение этих больных незначимо улучшало медиану безрецидивной выживаемости.

СЫВОРОТОЧНЫЙ sHER2 В ДИАГНОСТИКЕ, МОНИТОРИНГЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на сохраняющиеся методологические проблемы, определение растворимого рецептора sHER2 в сыворотке крови с 1991 г. рекомендовано для использования в практике онкологов США по решению FDA. Пороговый уровень, по данным большинства исследований, был принят равным 15 нг/мл. Тест используется в мониторинге, особенно при лечении герцептином, больных не только ранними [86–92], но и метастатическими формами РМЖ [12; 17; 26; 57–58; 64; 69; 72; 93–97]. Следует отметить, что большинство исследователей продемонстрировали значительные колебания уровней sHER2, особенно среди больных метастатическим РМЖ. Повышенные концентрации sHER2 выявлены у 10–15 % больных локализованным РМЖ [16; 19–20; 27; 74; 77; 79; 83; 86–88; 90–96; 98–99; 102–103] и у 90 % пациенток с метастатическим РМЖ с HER2-положительным статусом опухоли [70; 100].

По результатам динамического наблюдения увеличение исходной концентрации sHER2 отмечено у 31 % больных первичным и 62 % – метастатическим РМЖ, и с течением времени от начала заболевания обнаружено постепенное увеличение концентрации маркера [79]. Ранее были выявлены увеличенные концентрации sHER2 только у 8 % больных РМЖ до операции и всего у 3 % в послеоперационном периоде [76]. При обнаружении рецидива РМЖ повышение sHER2 отметили в 59 % случаев, при этом самые высокие уровни маркера обнаружены у 68 % больных с отдаленными метастазами по сравнению с группами больных с местным рецидивом и с региональными метастазами (19 %). Эти результаты совпадают с данными [54], также отметивших достоверное повышение маркера у больных с рецидивом РМЖ по сравнению с пациентками в стадии ремиссии.

Проведен анализ уровней sHER2 у 256 больных РМЖ I–III стадий и обнаружена связь этого показателя с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания [86]. Несмотря на то, что превышение порогового уровня 15 нг/мл было зафиксировано только у 23 (9 %) больных, авторам удалось показать, что высокие концентрации sHER2 были достоверно ассоциированы с гистологическим строением опухоли, стадией заболевания, негативным статусом опухоли по рецепторам эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). Кроме того, многофакторный анализ свидетельствовал о том, что высокие уровни маркера могут служить независимым неблагоприятным прогностическим фактором безрецидивной выживаемости.

sHER2 и ранний рецидив РМЖ. В одном из первых исследований этой проблемы [101] провели анализ клинической значимости определения sHER2, РЭА и CA 15-3 у больных с ранним рецидивом, обследовав

200 первичных больных РМЖ без каких-либо проявлений заболевания после первичной терапии. Срок наблюдения за пациентками колебался от 1 до 4 лет. У 28 % из 89 пациенток, у которых впоследствии развились отдаленные метастазы, отмечено превышение нормальных уровней sHER2, показатели РЭА были повышены в 30 % случаев, СА15-3 – в 47 %. Среднее время до обнаружения метастазов составило 4,5 месяца при повышенном уровне sHER2, 4,8 месяца при повышении СЕА и 4,9 месяца при повышенном СА15-3. При этом информативность показателей зависела от места развития рецидива: наиболее низкой она была при выявлении местного рецидива, а самые высокие уровни маркеров обнаружены у пациенток с отдаленными висцеральными метастазами РМЖ. После исключения из анализа пациенток с местными рецидивами чувствительность sHER2 составила 31 %, а комбинированная чувствительность с участием всех трех маркеров – 76 %. В другой работе [101] продемонстрирован худший прогноз и более частое выявление метастазов, чем местных рецидивов (45,5 и 9,2 % соответственно) у больных РМЖ с высокими исходными уровняи sHER2. Эти данные подтвердили работы других авторов [54; 57]. Вместе с тем [102] сообщили о незначительной ценности определения СЕА, СА 15-3 и sHER2 в комплексе с другими сывороточными тестами.

Выявлены более высокие уровни sHER2 в плазме крови 46 % больных метастатическим РМЖ по сравнению с группой контроля, а также достоверное уменьшение медианы общей выживаемости и интервала до прогрессирования после высокодозной терапии с паклитакселом и пересадкой костного мозга (15,9 и 8,6 мес. соответственно) у больных с высоким уровнем sHER2 по сравнению с группой пациенток с низкими уровнем маркера (29,8 и 13,0 мес. соответственно) [103]. Другие исследователи также выявили связь высоких уровней sHER2 с неблагоприятным прогнозом метастатического РМЖ: медианы общей выживаемости больных с высоким и низким уровнем маркера составили соответственно 17,1 и 29 мес. [104].

В исследовании [105] представлен анализ уровней sHER2 у 240 больных метастатическим РМЖ, получавших в первой линии гормонотерапию тамоксифеном или летрозолом. Исходные уровни sHER2 у всех пациенток не превышали 15 нг/мл, однако при прогрессировании у 25 % больных, принимавших тамоксифен, и у 26 % больных, леченных летрозолом, уровни маркера превысили эту границу, и выживаемость этих пациенток была достоверно ниже, чем в группе с неизменившимся уровнем sHER2.

В ряде исследований обнаружено, что повышенные уровни sHER2 могут выявляться за 3–24 месяца до клинических признаков рецидива заболевания и являются ранним индикатором прогрессирования заболевания [16–17; 64; 79; 98].

Персистирующие [13; 97; 105–107] или не снижающиеся уровни sHER2 [108] также могут свидетельствовать о прогрессировании болезни. При этом больные РМЖ с выявленным рецидивом и постоянно высокими уровнями sHER2 (≥15 нг/мл) имеют неблагоприятный прогноз выживаемости, по сравнению с пациентками, у которых sHER2 все время был <15 нг/мл. Больные, у которых в период выявления рецидива показатели sHER2 с уровней <15 нг/мл перешли в зону концентрации маркера ≥15 нг/мл, также имели низкие показатели выживаемости. По данным некоторых авторов, пациентки, у которых исходно высокие уровни sHER2в процессе лечения снижались, имели достоверно лучшую выживаемость [97; 105–106].

При обследовании 152 больных РМЖ [109] выявили повышенные уровни sHER2 в 18 % наблюдений до лечения и у 37 % пациенток при развитии рецидива. При этом медианы выживаемости при развитии метастазов были статистически более высокими в группе пациенток с низким уровнем sHER2 (18 мес.), чем с высоким (8 мес.).

По данным [100], у 109 из 123 (90 %) больных метастатическим РМЖ с амплифицированным геном HER2 обнаружены высокие уровни sHER2 (≥15 нг/мл), и у 83 % пациентов с опухолевой прогрессией происходили значительные изменения концентрации растворимого рецептора. Авторы подтверждают тот факт, что sHER2 является хорошим маркером в предсказании рецидива, а пациентки с высоким исходным уровнем маркера имеют больший риск прогрессирования болезни. Большинство исследователей полагают, что мониторинг sHER2 следует считать клинически информативным и важным критерием в выявлении ранних признаков рецидива у 20–30 % больных РМЖ с экспрессией HER2 в опухоли. Другие исследователи полагают, что базальные уровни sHER2 следует считать наиболее важным прогностическим индикатором, и больные РМЖ с исходными уровнями sHER2 ≥15 нг/мл чаще склонны к развитию возврата болезни по сравнению с теми, кто имел значения маркера <15 нг/мл.

Анализ уровней sHER2 в сыворотке крови 701 больной РМЖ I-III стадии до и после лечения показал, что уровень маркера до лечения тесно связан с контралатеральным РМЖ, развитием отдаленных метастазов в легких и печени, а также с показателями безрецидивной и общей выживаемости [110]. Достоверное снижение показателей общей выживаемости отмечено, в частности, у больных РЭ и РП-отрицательным РМЖ с повышенным сывороточным уровнем sHER2. Интересно, что по данным многофакторного анализа единственным независимым фактором прогноза безрецидивной и общей выживаемости обследованных больных РМЖ оказался только уровень sHER2 в послеоперационном периоде. На основании полученных данных авторы исследования рекомендуют более агрессивные схемы адьювантной терапии пациенткам с повышенным уровнем sHER2 [110].

По данным [98], при увеличенных концентрациях sHER2 в сыворотке крови больных РМЖ перед операцией достоверно повышалась вероятность последующего метастатического поражения легких и печени. На небольшой группе 89 больных [111] показали, что высокие уровни сывороточных маркеров sHER2, BCL2, СА 15-3, РЭА у больных РМЖ свидетельствуют об «агрессивном поведении» опухоли и ассоциированы с быстрым рецидивом заболевания.

Рецидив РМЖ у больных, у которых отмечено изменение уровней sHER2 на фоне лечения, выявлен как у пациенток, получавших транстузумаб [69; 87–88; 91–94; 96; 112–113], так и у больных, леченных лапатинибом [114].

С помощью многофакторного анализа [115] показали, что сывороточные уровни sHER2, S100β, СА15-3 могут служить независимыми показателями неблагоприятного прогноза у больных метастатическим РМЖ, однако они не выявили четкой связи уровней sHER2 с экспрессией рецептора HER2 в первичной опухоли и

объяснили это гетерогенностью метастатического потенциала клеток РМЖ, а следовательно, и их способности продуцировать этот белок.

sHER2 В ОЦЕНКЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РМЖ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Гормонотерапия. Хорошо известно, что больные РМЖ с HER2-положительными опухолями слабо реагируют на гормонотерапию, независимо от статуса рецепторов стероидных гормонов [10]. Данные, касающиеся влияния исходных уровней растворимого sHER2 на эффективность гормонотерапии, не столь многочисленны.

По данным [116], только 20,7 % больных с высоким (>15 нг/мл) уровнем sHER2 в сыворотке крови отвечали на вторую линию гормонотерапии (прогестины, мегейс, ингибитор ароматазы фадразол), тогда как среди пациенток с низким уровнем маркера эффективность этого лечения составила 40,9 %. Авторы также показали, что пациентки с низким уровнем растворимого рецептора лучше отвечали на летрозол, чем на тамоксифен, однако у больных с высоким уровнем sHER2 достоверного различия в уровне ответа на летрозол или тамоксифен не было. У пациенток с высоким sHER2 отмечена более короткая продолжительность ответа на лечение и низкая общая выживаемость, чем у больных с низким уровнем sHER2 перед началом лечения. Также [117] значительно реже выявляли ответ на лечение дролоксифеном у больных РМЖ с высокими уровнями sHER2 (9 %), чем у пациенток с низкой концентрацией маркера (56 %). Такое соотношение эффективности соответствует данным, полученным при оценке HER2-статуса опухоли ИГХ методом [118].

Выявили подгруппу больных РМЖ с сывороточной концентрацией sHER2 >15 нг/мл, которые во время развития метастатической болезни имели низкий ответ на терапию первой линии независимо от того, использовали ли гормоно- или химиотерапию [79]. Эти пациентки имели и более низкие показатели общей выживаемости. Вместе с тем, по данным [119], повышенные в 35–40 % наблюдений уровни sHER2 у больных метастатическим РМЖ не оказывали какого-либо влияния на эффективность эндокринной или антрациклинсодержащей терапии.

Проведен совместный анализ уровней CA15-3 и sHER2 в сыворотке крови 566 пациенток с гормоночувствительным метастатическим РМЖ, получавших гормонотерапию второй линии (мегейс или фадрозол) [104]. У 30 % больных выявлены повышенные концентрации sHER2, у 60 % пациенток CA15-3 превышал нормальные значения. Обнаружено, что клинический эффект (полный ответ + частичный ответ + стабилизация >24 недель) от проводимой эндокринной терапии был достоверно снижен у пациенток с высоким уровнем sHER2. Авторы полагают, что концентрация sHER2 может служить маркером, позволяющим предсказывать и прогнозировать ответ на гормонотерапию у больных метастатическим РМЖ.

В целом, анализ эффективности гормонотерапии у 1273 больных метастатическим РМЖ, проведенный различными исследовательскими группами, продемонстрировал, что пациентки с концентрациями sHER2 >15 нг/мл резистентны к проводимому лечению как первой, так и второй линии [116; 120].

Химиотерапия. В одной из первых работ по исследованию клинической значимости sHER2 при химиотерапии больных метастатическим РМЖ показано, что больные РМЖ с поражением периферических лимфоузлов и высокими уровнями sHER2 в сыворотке крови хуже реагировали на адьювантную терапию по схеме CMF, чем те, у которых не было отмечено повышения маркера [121]. Показано, что высокие уровни данного маркера в крови тесно связаны с резистентностью опухоли к паклитакселу и доксорубицину, ассоциированы с экспрессией рецептора HER2 в первичной опухоли и не связаны с менопаузным статусом пациентки, стадией заболевания и количеством метастазов РМЖ [122]. По данным этих авторов, продолжительность клинического ответа была значительно короче у больных с повышенным уровнем sHER2 (>15 нг/мл), чем у пациентов с нормальными уровнями маркера: 7,5 и 11 мес. соответственно.

Во II фазе клинических испытаний еженедельного назначения паклитаксела продемонстрировали, что уровень sHER2 является фактором, предсказывающим длительность ответа на проводимое лечение [123]. Анализ связи уровней sHER2 с эффективностью первой линии химиотерапии метастатического РМЖ по схемам эпирубицин + циклофосфамид (EC) и эпирубицин + паклитаксел (ET) провели [124]. Авторы показали, что пациентки с уровнем sHER2 >15 нг/мл имели достоверно меньшую общую выживаемость, чем больные с низким уровнем маркера при лечении по схеме EC, при этом снижение уровня sHER2 к окончанию 3 цикла достоверно коррелировало с чувствительностью к проводимой терапии. При лечении по схеме ET подобной закономерности не выявлено.

Таргетная и комбинированная терапия. Особый интерес представляет роль растворимого sHER2 в оценке чувствительности и эффективности таргетных препаратов, направленных непосредственно на подавление активности рецептора HER2, в первую очередь герцептина (трастузумаба). Герцептин обладает высоким сродством с внеклеточным доменом рецептора HER2 и ингибирует пролиферацию клеток опухоли с гиперэкспрессией этого рецептора. Результаты крупного мультицентрового исследования III фазы показали, что герцептин, совместно с химиотерапией, может приводить к улучшению результатов лечения у больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER2 по сравнению с больными, принимавшими стандартную терапию. Включение герцептина в стандартные схемы лечения больных РМЖ первой линии химиотерапии приводило к значительному увеличению показателей безрецидивной выживаемости, длительности и выраженности ответа на лечение и улучшению общей выживаемости больных [125]. Значительный интерес представляют совместные рекомендации Американского общества клинических онкологов и колледжа американских патологов по использованию ингибиторов рецептора HER2 герцептина и лапатиниба в схемах полихимиотерапии у больных РМЖ, которые вышли в 2014 г. [126].

Общепринятым методом оценки чувствительности РМЖ к герцептину является использование иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания опухолевых тканей на белок HER2/neu с последующей оценкой амплификации гена HER2 с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), которая проводится в

спорных случаях, когда ИГХ метод не дает строго положительного или строго отрицательного ответа. Подобный подход хорошо зарекомендовал себя в лечении больных РМЖ, позволяя обеспечить максимальную эффективность герцептина и избежать неоправданных затрат и осложнений [127]. Возможность использования определения растворимого sHER2 для оценки чувствительности опухоли к герцептину пока четко не доказана.

Представлены данные по лечению 30 больных метастатическим РМЖ комбинацией доксетаксела и герцептина (у всех пациенток выявлена гиперэкспрессия рецептора HER2 в первичной опухоли), при этом пациентки были разделены на группы с высокими и низкими уровнями sHER2/neu в сыворотке крови [93]. Медиана концентрации маркера до лечения составила 41,9 нг/мл (интервал 7,1–666 нг/мл). У 21 пациентки (70 %) уровень sHER2 превышал нормальный уровень (>15 нг/мл). Эти больные имели самый высокий ответ на терапию герцептином (76 %), и только 33 % женщин с более низкими концентрациями sHER2 ответили на лечение. Для сравнения, на терапию ответили 67 % пациенток с HER2-положительной опухолью по данным FISH, а полный эффект был достигнут у 63 % этих больных. Авторы также сообщают, что последовательные изменения концентраций sHER2 коррелировали с выраженностью клинического ответа на лечение герцептином и доцетакселом.

При исследовании раннего РМЖ [92] показали, что 3-летняя выживаемость больных с HER2-позитивными опухолями, получавших герцептин и имевших в период выявления рецидива уровень sHER2 ≥15 нг/мл, составила 51 %, тогда как в группе пациенток с уровнями sHER2 <15 нг/мл она равнялась 77 %. Авторы полагают, что высокий исходный уровень sHER2 может служить биологическим маркером, ассоциированным с ухудшением безрецидивной выживаемости больных ранним РМЖ, получавших герцептин.

Наиболее высокие показатели в оценке чувствительности ответа больных метастатическим РМЖ на лечение герцептином и таксолом отмечены при комплексном определении 3 маркеров – sHER2, CA15-3 и РЭА [128]. На лечение ответили 6 из 18 больных с низкими (<15 нг/мл) уровнями sHER2. В то же время выраженный эффект отмечен у 30 из 36 больных (83 %) с повышенным уровнем sHER2 (средний уровень составил 344 нг/мл), и у большинства из них продемонстрировано снижение этого показателя в процессе лечения до нормы. При комбинации тестов объединенная чувствительность ответа на лечение составила 76 %, а индивидуальная составила для sHER2 – 67 %, для CA 15-3 – 54 %, для РЭА – 43 %.

Роль уровней sHER2 в предсказании результатов терапии герцептином у пациенток с метастатическим РМЖ пытались определить также [129]. При этом главным параметром в оценке эффективности был выбран показатель времени до прогрессирования. Оказалось, что концентрация sHER2 в плазме крови является фактором, прогнозирующим течение заболевания у 80 % больных, и все пациентки с низкими уровнями растворимого рецептора отвечали на терапию. При высоких уровнях sHER2 в плазме положительный клинический эффект наблюдали только у 6 из 10 пациенток. Авторы полагают, что концентрация sHER2 в плазме крови может быть ранним фактором, предсказывающим ответ на терапию герцептином.

Представлены результаты лечения транстузумабом 48 больных РМЖ с HER2-позитивным статусом опухоли [113]. Значительное снижение sHER2 (>20 %) коррелировало с отсутствием прогрессии РМЖ у 20 из 21 больной, в то время как сохранение исходных уровней sHER2 на фоне лечения сопровождалось прогрессированием процесса у 40 из 44 больных. При этом 18 пациенток без рецидива после лечения транстузумабом имели медиану sHER2 10,5 нг/мл, а 13 больных с рецидивом РМЖ – 20,1 нг/мл. У больных РМЖ, которые умерли от рецидива, медиана sHER2 незадолго до смерти составила 232 нг/мл. Авторы сделали заключение, что снижение концентрации sHER2 у больных РМЖ в начале лечения может свидетельствовать о последующей эффективности транстузумаба и, наоборот, неснижающиеся уровни sHER2 указывают на резистентность к анти-HER2 терапии. Кроме того, по их мнению, уровни sHER2 около 1000 нг/мл указывают на то, что стандартные дозы транстузумаба, которые эффективны у больных с низкими уровнями sHER2, могут быть недостаточно эффективными у этой категории пациенток.

Проведен многофакторный анализ результатов лечения 307 больных метастатическим РМЖ, леченных транстузумабом, с мониторированием уровней sHER2 в течение первых 3 месяцев от начала терапии [112]. У 191 (62 %) из 307 больных отмечено значительное снижение уровней sHER2 (более чем на 20 %), у 116 (38 %) – его уровни не изменились. Объективный ответ и более длительный период до прогрессирования болезни отмечен у 57 % пациенток, которые имели снижение sHER2, и только у 28 % пациенток без снижения уровня маркера. Время до прогрессирования равнялось в этих группах, соответственно, 320 и 180 дней, а выживаемость – 989 и 593 дня.

Таким образом, повышенные уровни sHER2, а также последующая динамика этого показателя могут служить фактором, предсказывающим ответ РМЖ на терапию герцептином.

Известно о первичной резистентности (20–30 %) и о развитии в первый год лечения вторичной резистентности (15 %) больных РМЖ к транстузумабу [130–131], поэтому своевременное выявление резистентных пациенток имеет большое клиническое значение, и в этой ситуации у больных очень важно исследовать sHER2. Ряд исследователей высказывают предположение о том, что снижение концентрации sHER2 в первые 30–90 дней от начала лечения свидетельствует об эффективности таргетной терапии транстузумабом и, наоборот, повышение уровня маркера в сыворотке крови на фоне таргентной терапии указывает на ее неэффективность и служит показанием к назначению новых HER2-ингибиторов [112–114].

При развитии резистентности к трунстузумабу в настоящее время рекомендуют новый блокатор рецептора HER2 лапатиниб (комплексный ингибитор внутренних тирозинкиназ HER1 и HER2), который используют в лечении HER2-положительного метастатического и прогрессирующего РМЖ. Лечение лапатинибом (в дозе 1250 и 1500 мг 1 раз в день) больных РМЖ с IIIB–IV стадиями показало высокую его эффективность. По мнению большинства химиотерапевтов, оправданным также является использование лапатиниба в комбинированных схемах химиотерапии у больных ранним и метастатическим РМЖ.

При оценке эффективности лечения больных РМЖ лапатинибом в зависимости от концентрации sHER2 показано, что клинический ответ на проводимую терапию коррелировал со снижением уровня растворимого рецептора через 4 и 8 недель от начала лечения. В 2011 г. опубликована работа [114] (Hershey Medical Center) в сотрудничестве с учеными фирмы Glaxo Smith Kline по изучению уровней sHER2 и эффективности монотерапии лапатинибом у больных РМЖ. По их данным, у 79 % пациенток с HER2-позитивным (ИГХ и FISH) метастатическим РМЖ и повышенными (≥15 нг/мл) исходными уровнями sHER2 отмечена ассоциация с низкими показателями общей, но не безрецидивной выживаемости [114].

Выявлено различие в медианах sHER2 у 1902 больных РМЖ с HER2-позитивными и HER2-негативными опухолями (подтвержденными FISH методом), которые составили 25,1 и 10,1 нг/мл соответственно [132]. При этом высокие уровни sHER2 были ассоциированы с коротким периодом до прогрессирования в группе пациенток, не получавших лапатиниб.

В отличие от большого количества публикаций, которые иллюстрируют клиническую ценность тестирования sHER2, в ряде работ представлены отрицательные выводы относительно клинического значения измерения этого специфического маркера у больных HER2-положительным РМЖ [133–135]. Все три группы авторов согласились с руководящими принципами ASCO 2007 [136], но не рекомендовали выполнять тестирование sHER2 в клинических исследованиях. Обоснованием этому послужил анализ ранее представленных публикаций, в которых, как полагают оппоненты, проведенные анализы не были стандартизованными или не были подтверждены приемлемыми диагностическими протоколами [134–135].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные клинические исследования, проводимые на протяжении последних 20 лет, выявили взаимосвязь уровней растворимого внеклеточного домена рецептора HER2 (sHER2) с особенностями клинического течения РМЖ и эффективностью проводимого лечения, что позволяет обеспечить эффективный способ мониторинга HER2-положительных пациентов, а также выявить тех больных РМЖ, которые неправильно классифицированы как HER2-отрицательные. Показано, что для HER2-положительных пациентов повышение уровня sHER2 является ранним индикатором прогрессирования рака, в то время как значительное его снижение в первые 12–16 недель после терапии – ранний биохимический маркер эффективности проводимой терапии. Отсутствие выраженного снижения sHER2 в этот период времени свидетельствует о неэффективности лечения, и эти больные могут воспользоваться дополнительной анти-HER2 таргетной терапией или адъювантной химиотерапией по усмотрению врача.

Базовые исходные уровни sHER2 ≥15 нг/мл у больных метастатическим РМЖ указывают на неблагоприятный прогноз заболевания и более короткий безрецидивный период, а переход уровней маркера от ≥15 нг/мл до <15 нг/мл является хорошим показателем эффективности лечения, по сравнению с пациентками с постоянно повышенным уровнем данного маркера. Кроме того, в группе больных с HER2-отрицательным статусом первичной опухоли периодическое исследование уровней sHER2 наряду с ИГХ/FISH методами анализа метастатических очагов помогают выявить HER2-положительных пациенток, изначально классифицированных как HER2-отрицательные, или тех больных, для которых исходный статус HER2 неизвестен. После этого больным РМЖ с повышенным уровнем sHER2 (≥15 нг/мл) необходимо повторно провести ИГХ/FISH-анализ метастатазов, чтобы определить необходимость проведения HER2-таргетной терапии.

Периодическое тестирование всех больных РМЖ на выявление повышенных уровней sHER2 может дать ценную информацию для разделения пациентов на две группы HER2-положительных и HER2-отрицательных, что может служить ранним предупреждающим знаком для онкологов с целью возможного выбора альтернативной терапевтической стратегии.

Таким образом, анализ приведенной литературы позволяет утверждать, что в большинстве работ, посвященных изучению sHER2 при РМЖ, представлены обнадеживающие результаты. Перспективным следует считать определение sHER2 в сыворотке крови больных РМЖ для прогноза, предсказания ответа на анти-HER2 терапию, а также в качестве маркера, позволяющего контролировать клиническое течение заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Campbell L.L., Polyak K.* Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? // Cell Cycle. 2007. V. 6 (19). P. 2332-2338.
2. *Duru N., Candas D., Jiang G., Li J.J.* Breast cancer adaptive resistance: HER2 and cancer stem cell repopulation in a heterogeneous tumor society // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2014. V. 140 (1). P. 1-14.
3. *Свердлов Е.Д.* Многомерная сложность рака. Нужны простые решения // Биохимия. 2016. Т. 81. № 7. С. 962-970.
4. *Кушлинский Н.Е.* Молекулярно-биологические признаки злокачественных опухолей // Молекулярная медицина. 2015. № 2. С. 13-18.
5. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer. The next generation // Cell. 2011. V. 144 (4). P. 646-674.
6. *Кушлинский Н.Е., Немцова М.В.* Молекулярные механизмы опухолевого роста // Патогенез. 2014. Т. 12. № 1. С. 4-14.
7. *Pauletti G., Godolphin W., Press M.F., Slamon D.J.* Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization // Oncogene. 1996. V. 13 (1). P. 63-72.
8. *Немцова М.В., Кушлинский Н.Е.* Научный и клинический аспекты опухолевой клональности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158. № 8. С. 213-220.
9. *Aaronson S.A.* Growth factors and cancer // Science. 1991. V. 254 (5035). P. 1146-1153.
10. *Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.* Факторы роста, их рецепторы и нижележащие сигнальные белки: от эксперимента к клинике // Молекулярный канцерогенез. М.: АБВ-пресс, 2016. 416 с.
11. *Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.-C., Chen E., Gray A., McGrath J. et al.* Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene // Science. 1985. V. 230 (4730). P. 1132-1139.
12. *Carney W.P., Leitzel K., Ali S., Neumann R., Lipton A.* HER-2/neu diagnostics in breast cancer // Breast Cancer Res. 2007. V. 9 (3). P. 207.
13. *Carney W.P., Thiel R.* Serum HER-2 levels as a predictor of clinical outcome in metastatic breast cancer (MBC) patients treated with trastuzumab-based therapies // Ann. Oncol. 2013. V. 24 (Supp. l3). P. iii32-iii33.
14. *Barić M., Kulić A., Sirotković-Skerlev M., Dedić Plavetić N., Vidović M., Horvatić-Herceg G., Vrbanec D.* Circulating Her-2/neu extracellular domain in breast cancer patients-correlation with prognosis and clinicopathological parameters including steroid receptor, Her-2/neu receptor coexpression // Pathol. Oncol. Res. 2015. V. 21 (3). P. 589-595.
15. *Ross J.S., Gray G.S.* Targeted therapy for cancer: the HER-2/neu and Herceptin story // Clin. Leadersh Manag. Rev. 2003. V. 17 (6). P. 333-340.
16. *Molina R., Escudero J.M., Muñoz M., Augé J.M., Filella X.* Circulating levels of HER-2/neu oncoprotein in breast cancer // Clin. Chem. Lab. Med. 2012. V. 50 (1). P. 5-21.

17. *Sørensen P.D., Jakobsen E.H., Madsen J.S., Petersen E.B., Andersen R.F., Østergaard B., Brandslund I.* Serum HER-2: sensitivity, specificity, and predictive values for detecting metastatic recurrence in breast cancer patients // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2013. V. 139 (6). P. 1005-1013.
18. *Brandt-Rauf P.W., Pincus M.R., Carney W.P.* The c-erbB-2 protein in oncogenesis: molecular structure to molecular epidemiology // Crit. Rev. Oncog. 1994. V. 5 (2-3). P. 313-329.
19. *Abu-Khalaf M.M., Harris L.* The prognostic and predictive values of circulating HER-2/neu extracellular domain in patients with metastaticbreast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2009. V. 114 (3). P. 513-515.
20. *Miles D.W.* Update on HER-2 as a target for cancer therapy: herceptin in the clinical setting // Breast Cancer Res. 2001. V. 3 (6). P. 380-384.
21. *Nunes R.A., Harris L.N.* The HER2 extracellular domain as a prognostic and predictive factor in breast cancer // Clin. Breast Cancer. 2002. V. 3 (2). P. 125-135.
22. *McKenzie S.J., Marks P.J., Lam T., Morgan J., Panicali D.L., Trimpe K.L., Carney W.P.* Generation and characterization of monoclonal antibodies specific for the human neu oncogene product, p185 // Oncogene. 1989. V. 4 (5). P. 543-548.
23. *Zabrecky J.R., Lam T., McKenzie S.J., Carney W.* The extracellular domain of p185 is released from the surface of human breast carcinoma cells, SK-BR-3 // J. Biol. Chem. 1991. V. 266 (3). P. 1716-1720.
24. *Carney W.P., Hamer P.J., Petit D., Retos C., Greene R., Zabrecky J.R., Mckenzie S., Hayes D., Kufe D., Delellis R., Naber S., Wolfe H.* Detection and quantitation of the human neu oncoprotein // J. Tumor Marker Oncol. 1991. V. 6. P. 53-72.
25. *Carney W.P., Neumann R., Lipton A., Leitzel K., Ali S., Price C.P.* Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer // Clin. Breast Cancer. 2004. V. 5 (2). P. 105-116.
26. *Leitzel K., Teramoto Y., Sampson E., Mauceri J., Langton B.C., Demers L. et al.* Elevated soluble c-erbB-2 antigen levels in the serum and effusions of a preparation of breast cancer patients // J. Clin. Oncol. 1992. V. 10. P. 436-443.
27. *Kong S.Y., Nam B.H., Lee K.S., Kwon Y., Lee E.S., Seong M.W., Lee D.H., Ro J.* Predicting tissue HER2 status using serum HER2 levels in patients with metastatic breast cancer // Clin Chem. 2006. V. 52 (8). P. 1510-1515.
28. *Quaranta M., Daniele A., Coviello M., Savonarola A., Abbate I., Venneri M.T., Paradiso A., Stea B., Zito A., Labriola A., Schittulli F.* c-erbB-2 protein level in tissue and sera of breast cancer patients: a possibly useful clinical correlation // Tumori. 2006. V. 92 (4). P. 311-317.
29. *Fehm T., Becker S., Duerr-Stoerzer S., Sotlar K., Mueller V., Wallwiener D., Lane N., Solomayer E., Uhr J.* Determination of HER2 status using both serum HER2 levels and circulating tumor cells in patients with recurrent breast cancer whose primary tumor was HER2 negative or of unknown HER2 status // Breast Cancer Res. 2007. V. 9 (5). P. R74.
30. *Lamy P.-J., Guachez A.-S., Tse C.* The HER2 shedding and its consequences in breast cancer // HER2 and Cancer, ed. S.I. Williams. N. Y.: Nova Science Publ., Inc, 2011.
31. *Witters L., Scherle P., Friedman S., Fridman J., Caulder E., Newton R., Lipton A.* Synergistic inhibition with a dual epidermal growth factor receptor/HER-2/neu tyrosine kinase inhibitor and a disintegrin and metalloprotease inhibitor // Cancer Res. 2008. V. 68 (17). P. 7083-7089.
32. *Codony-Servat J., Albanell J., Lopez-Talavera J.C., Arribas J., Baselga J.* Cleavage of the HER2 ectodomain is a pervanadate-activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells // Cancer Res. 1999. V. 59 (6). P. 1196-1201.
33. *Molina M.A., Codony-Servat J., Albanell J., Rojo F., Arribas J., Baselga J.* Trastuzumb (Herceptin), a humanized anti-HER-2/neu receptor monoclonal antibody inhibits basal and activated HER2 ectodomain cleavage in breast cancer cells // Cancer Res. 2001. V. 61 (12). P. 4744-4749.
34. *Vazquez-Martin A., Fernandez-Real J.M., Oliveras-Ferraros C., Navarrete J.M., Martin-Castillo B., Del Barco S., Brunet J., Menendez J.A.* Fatty acid synthase activity regulates HER2 extracellular domain shedding into the circulation of HER2-positive metastatic breast cancer patients // Int. J. Oncol. 2009. V. 35 (6). P. 1369-1376.
35. *Schaller G., Evers K., Papadopoulos S., Ebert A., Buhler H.* Current use of HER2 tests // Ann. Oncol. 2001. V. 12 (Suppl. 1). P. S97-S100.
36. *Price-Schiavi S.A., Jepson S., Li P., Arango M., Rudland P.S., Yee L., Carraway K.L.* Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance // Int. J. Cancer. 2002. V. 99 (6). P. 783-791.
37. *Disis M.L., Pupa S.M., Gralow J.R., Dittadi R., Menard S., Cheever M.A.* High-titer HER-2/neu protein-specific antibody can be detected in patients with early-stage breast cancer // J. Clin. Oncol. 1997. V. 15 (11). P. 3363-3367.
38. *Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. 1987. V. 235 (4785). P. 177-182.
39. *Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A., Holt J.A., Wong S.G., Keith D.E. et al.* Studies of the HER-2neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer // Science. 1989. V. 244 (4905). P. 707-712.
40. *Ross J.S., Fletcher J.A.* HER-2/neu (c-erbB2) gene and protein in breast cancer // Am. J. Clin. Pathol. 1999. V. 112 (1 Suppl. 1). P. S53-S67.
41. *Latta E.K., Tjan S., Parkes R.K., O'Malley F.P.* The role of HER-2/neu overexpression/amplification in the progression of ductal carcinoma in situ to invasive carcinoma of the breast // Mod. Pathol. 2002. V. 15 (12). P. 1318-1325.
42. *Hayes D.F., Thor A.D.* c-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker // Semin. Oncol. 2002. V. 29 (3). P. 231-245.
43. *Ross J.S.* Breast cancer biomarkers and HER2 testing after 10 years of anti-HER2 therapy // Drug News Perspect. 2009. V. 22 (2). P. 93-106.
44. *Dandaci N., Dietze O., Hauser-Kronberger C.* Chromogenic in situ hybridization: a novel approach to a practical and sensitive method for the detection of HER-2 oncogene in archival human breast carcinoma // Lab. Invest. 2002. V. 82 (8). P. 1007-1014.
45. *Arnould L., Denoux Y., MacGrogan G., Penault-Llorca F., Fiche M., Treilleux I., Mathieu M.C., Vincent-Salomon A., Vilain M.O., Couturier J.* Agreement between chromogenic in situ hybridization (CISH) and FISH in the determination of HER2 status in breast cancer // Int. J. Cancer. 2003. V. 88 (10). P. 1587-1591.
46. *Mass R.D., Sanders C., Charlene K., Johson L., Everett T., Anderson S.* The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. V. 19. P. 291.
47. *Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D., Gutheil J.C., Harris L.N., Fehrenbacher L. et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 719-726.
48. *Gancberg D., Di Leo A., Cardoso F., Rouas G., Pedrocchi M., Paesmans M., Verhest A., Bernard-Marty C., Piccart M.J., Larsimont D.* Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites // Ann. Oncol. 2002. V. 13 (7). P. 1036-1043.
49. *Edgerton S.E., Merkel D., Moore D.H., Thor A.D.* HER-2/neu/erbB2 status by immunohistochemistry and FISH: clonality and regression with recurrence and metastases [Abstract] // Breast Cancer Res. Treat. 2003. V. 64. P. 54.
50. *Zidan J., Dashkovsky I., Stayerman C., Basher W., Cozacov C., Hadary A.* Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease // Br. J. Cancer. 2005. V. 93 (5). P. 552-556.
51. *Santinelli A., Pisa E., Stramazzotti D., Fabris G.* HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy // Int. J. Cancer. 2008. V. 122 (5). P. 999-1004.
52. *Amir E., Miller N., Geddie W., Freedman O., Kassam F., Simmons C., Oldfield M., Dranitsaris G., Tomlinson G., Laupacis A., Tannock I.F., Clemons M.* Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer // J. Clin. Oncol. 2012. V. 30 (6). P. 587-592.
53. *Chia S.* Testing for discordance at metastatic relapse: does it matter? // J. Clin. Oncol. 2012. V. 30 (6). P. 575-576.
54. *Watanabe N., Miyamoto M., Tokuda Y., Kubota M., Ando Y., Tajima T., Mitomi T.* Serum c-erbB-2 in breast cancer patients // Acta Oncol. 1994. V. 33 (8). P. 901-904.
55. *Volas G.H., Leitzel K., Teramoto Y., Grossberg H., Demers L., Lipton A.* Serial serum c-erbB-2 levels in patients with breast carcinoma // Cancer. 1996. V. 78 (2). P. 267-272.
56. *Payne R.C., Allard J.W., Anderson-Mauser L., Humphreys J.D., Tenney D.Y., Morris D.L.* Automated assay for HER-2/neu in serum // Clin. Chem. 2000. V. 46 (2). P. 175-182.
57. *Schwartz M.K., Smith C., Schwartz D.C., Dnistrian A., Neiman I.* Monitoring therapy serum HER-2/neu // Int. J. Biol. Markers. 2000. V. 15 (4). P. 324-329.
58. *Cook G.B., Neaman I.E., Goldblatt J.L., Cambetas D.R., Hussain M., Lüftner D., Yeung K.K., Chan D.W., Schwartz M.K., Allard W.J.* Clinical utility of serum HER-2/neu testing on the Bayer Immuno 1 automated system in breast cancer // Anticancer Res. 2001. V. 21 (2B). P. 1465-1470.
59. *Mathelin C., Croce S., Rault S., Gharbi M., Eichler F., Gairard B., Coumaros G., Koehl C.* Clinical usefulness of circulating ECD/HER-2 measurement for breast cancer patients' management // Presse Med. 2011. V. 40 (2). P. 126-137.
60. *Tchou J., Lam L., Li Y.R., Edwards C., Ky B., Zhang H.* Monitoring serum HER2 levels in breast cancer patients // Springerplus. 2015. V. 4. P. 237. doi: 10.1186/s40064-015-1015-6.
61. *Lee S.B., Lee J.W., Yu J.H., Ko B.S., Kim H.J., Son B.H., Gong G., Lee H.J., Kim S.B., Jung K.H., Ahn J.H., Lee W., Sung J., Ahn S.H.* Preoperative serum HER2 extracellular domain levels in primary invasive breast cancer // BMC Cancer. 2014. V. 14. P. 929. doi:10.1186/1471-2407-14-929.

62. *Yeh I.T.* Measuring HER-2 in breast cancer. Immunohistochemistry, FISH, or ELISA? // Am. J. Clin. Pathol. 2002. V. 117 (1). P. S26-S35.
63. *Lam L., Czerniecki B.J., Fitzpatrick E., Xu S., Schuchter L., Xu X., Zhang H.* Interference-free HER2 ECD as a serum biomarker in breast cancer // J. Mol. Biomark. Diagn. 2014. V. 4 (3). P. 151. doi:10.4172/2155-9929.1000151.
64. *Sørensen P.D., Jakobsen E.H., Langkjer S.T., Bokmand S., Østergaard B., Olsen D.A., Madsen J.S., Brandslund I.* Serum HER-2 concentrations for monitoring women with breast cancer in a routine oncology setting // Clin. Chem. Lab. Med. 2009. V. 47 (9). P. 1117-1123.
65. *Di Gioia D., Dresse M., Mayr D., Nagel D., Heinemann V., Kahlert S., Stieber P.* Serum HER2 supports HER2-testing in tissue at the time of primary diagnosis of breast cancer // Clin. Chim. Acta. 2014. V. 430. P. 86-91.
66. *Ma L., Yang H.Y., Han X.H., Li J., Wang F., Zhang C.L., Yao J.R., Shi Y.K.* Relationship between serum HER2 extracellular domain levels, tissue HER2 expression, and clinico-pathological parameters in early stage breast cancer // Chin. Med. J. 2012. V. 125 (22). P. 4104-4110.
67. *Wang T., Zhou J., Zhang S., Bian L., Hu H., Xu C., Hao X., Liu B., Ye Q., Liu Y., Jiang Z.* Meaningful interpretation of serum HER2 ECD levels requires clear patient clinical background, and serves several functions in the efficient management of breast cancer patients // Clin. Chim. Acta. 2016. V. 458. P. 23-29. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.025.
68. *Neumann R., Eggers H.J., Zippel H.H., Remy B., Nelles G., Heiles B., Molitor E., Schulz K.D.* Clinical relevance of nucleic acid detection of human papillomaviruses (HPV) in cells from smears of the cervix uteri // Geburtshilfe Frauenheilkd. 1989. Bd. 49 (1). S. 11-16.
69. *Fornier M.N., Seidman A.D., Schwartz M.K., Ghani F., Thiel R., Norton L., Hudis C.* Serum HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer patients treated with weekly trastuzumab and paclitaxel: association with HER2 status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and with response rate // Ann. Oncol. 2005. V. 16 (2). P. 234-239.
70. *Tse C., Brault D., Gligorov J., Antoine M., Neumann R., Lotz J.P., Capeau J.* Evaluation of the quantitative analytical methods real-time PCR for HER-2 gene quantification and ELISA of serum HER-2 protein and comparison with fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for determining HER-2 status in breast cancer patients // Clin. Chem. 2005. V. 51 (7). P. 1093-1101.
71. *Ardavanis A., Kountourakis P., Kyriakou F., Malliou S., Mantzaris I., Garoufali A., Yiotis I., Scorilas A., Baziotis N., Rigatos G.* Trastuzumab plus paclitaxel or docetaxel in HER-2-negative/HER-2 ECD-positive anthracycline- and taxane-refractory advanced breast cancer // Oncologist. 2008. V. 13 (4). P. 361-369.
72. *Bramwell V.H., Doig G.S., Tuck A.B., Wilson S.M., Tonkin K.S., Tomiak A., Perera F., Vandenberg T.A., Chambers A.F.* Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2009. V. 114 (3). P. 503-511.
73. *Carney W.P.* Hidden HER-2/neu-positive breast cancer: how to maximize detection // IDrugs. 2009. V. 12 (4). P. 238-242.
74. *Molina R., Augé J.M., Escudero J.M., Filella X., Zanon G., Pahisa J., Farrus B., Muñoz M., Velasco M.* Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value // Tumour Biol. 2010. V. 31 (3). P. 171-180.
75. *Kandl H., Seymour L., Bezwoda W.R.* Soluble c-erbB-2 fragment in serum correlates with disease stage and predicts for shortened survival in patients with early-stage and advanced breast cancer // Br. J. Cancer. 1994. V. 70 (4). P. 739-742.
76. *Andersen T.I., Paus E., Nesland J.M., McKenzie S.J., Borresen A.L.* Detection of c-erbB-2 related protein in sera from breast cancer patients // Acta Oncol. 1995. V. 34 (4). P. 499-504.
77. *Molina R., Jo J., Filella X., Zanon G., Pahisa J., Muñoz M., Farrus B., Latre M.L., Gimenez N., Hage M., Estape J., Ballesta A.M.* Utility of c-erbB-2 in tissue and serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3 // Br. J. Cancer. 1996. V. 74 (7). P. 1126-1131.
78. *Krainer M., Brodowicz T., Zeillinger R., Wiltschke C., Scholten C., Seifert M., Kubista E., Zielinski C.C.* Tissue expression and serum levels of HER-2/neu in patients with breast cancer // Oncology. 1997. V. 54 (6). P. 475-481.
79. *Fehm T., Gebauer G., Jäger W.* Clinical utility of serial serum c-erbB-2 determinations in the follow-up of breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 2002. V. 75 (2). P. 97-106.
80. *Niikura N., Liu J., Hayashi N., Mittendorf E.A., Gong Y., Palla S.L., Tokuda Y., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Ueno N.T.* Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors // J. Clin. Oncol. 2012. V. 30 (6). P. 593-599.
81. *Turner N.H., Di Leo A.* HER2 discordance between primary and metastatic breast cancer: assessing the clinical impact // Cancer Treat. Rev. 2013. V. 39 (8). P. 947-957.
82. *Pestrin M., Bessi S., Galardi F., Truglia M., Biggeri A., Biagioni C., Cappadona S., Biganzoli L., Giannini A., Di Leo A.* Correlation of HER2 status between primary tumors and corresponding circulating tumor cells in advanced breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 2009. V. 118 (3). P. 523-530.
83. *Ito Y., Iwase T., Hatake K.* Eradication of breast cancer cells in patients with distant metastasis: the finishing touches? // Breast Cancer. 2012. V. 19 (3). P. 206-211.
84. *Kuniyoshi R.K., Gehrke Fde S., Alves B.C., Vilas-Bôas V., Coló A.E., Sousa N., Nunes J., Fonseca F.L., Del Giglio A.* Gene profiling and circulating tumor cells as biomarker to prognostic of patients with locoregional breast cancer // Tumour Biol. 2015. V. 36 (10). P. 8075-8083.
85. *Liu Y., Liu Q., Wang T., Bian L., Zhang S., Hu H., Li S., Hu Z., Wu S., Liu B., Jiang Z.* Circulating tumor cells in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a valuable prognostic and predictive biomarker // BMC Cancer. 2013. V. 13. P. 202. doi: 10.1186/1471-2407-13-202.
86. *Ludovini V., Gori S., Colozza M., Pistola L., Rulli E., Floriani I., Pacifico E., Tofanetti F.R., Sidoni A., Basurto C., Rulli A., Crinò L.* Evaluation of serum HER2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation with clinicopathological parameters and survival // Ann. Oncol. 2008. V. 19 (5). P. 883-890.
87. *Witzel I., Loibl S., von Minckwitz G., Mundhenke C., Huober J., Hanusch C., Henschen S., Hauschild M., Lantzsch T., Tesch H., Latos K., Just M., Hilfrich J., Barinoff J., Eulenburg C.Z., Roller M., Untch M., Müller V.* Monitoring serum HER2 levels during neoadjuvant trastuzumab treatment within the GeparQuattro trial // Breast Cancer Res Treat. 2010. V. 123 (2). P. 437-445.
88. *Witzel I., Loibl S., von Minckwitz G., Eidtmann H., Fehm T., Khandan F., Schmatloch S., Hauschild M., Bischoff J., Fasching P.A., Mau C., Schem C., Rack B., Meinhold-Heerlein I., Liedtke C., Karn T., Huober J., Zu Eulenburg C., Issa-Nummer Y., Untch M., Müller V.* Predictive value of HER2 serum levels in patients treated with lapatinib or trastuzumab – a translational project in the neoadjuvant GeparQuinto trial // Br. J. Cancer. 2012. V. 107 (6). P. 956-960.
89. *Kong Y., Dai S., Xie X., Xiao X., Lv N., Guo J., Li L., Jia W., Zhang Y., Liu W., Wei W., Xie X.* High serum HER2 extracellular domain levels: correlation with a worse disease-free survival and overall survival in primary operable breast cancer patients // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2012. V. 138 (2). P. 275-284.
90. *Ryu D.W., Lee C.H.* Impact of Serum HER2 Levels on Survival and Its Correlation with Clinicopathological Parameters in Women with Breast Cancer // J. Breast Cancer. 2012. V. 15 (1). P. 71-78.
91. *Thureau S., Clatot F., Laberge-Le-Couteulx S., Baron M., Basuyau J.P., Blot E.* Elevated HER2 extracellular domain level in primary breast cancer with HER2 overexpression predicts early failure of adjuvant trastuzumab // Anticancer Res. 2012. V. 32 (4). P. 1429-1433.
92. *Moreno-Aspitia A., Hillman D.W., Dyar S.H., Tenner K.S., Gralow J., Kaufman P.A., Davidson N.E., Lafky J.M., Reinholz M.M., Lingle W.L., Kutteh L.A., Carney W.P., Dueck A.C., Perez E.A.* Soluble human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) levels in patients with HER2-positive breast cancer receiving chemotherapy with or without trastuzumab: results from North Central Cancer Treatment Group adjuvant trial N9831 // Cancer. 2013. V. 119 (15). P. 2675-2682.
93. *Esteva F.J., Valero V., Booser D., Guerra L.T., Murray J.L., Pusztai L., Cristofanilli M., Arun B., Esmaeli B., Fritsche H.A., Sneige N., Smith T.L., Hortobagyi G.N.* Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20 (7). P. 1800-1808.
94. *Esteva F.J., Cheli C.D., Fritsche H., Fornier M., Slamon D., Thiel R.P., Luftner D., Ghani F.* Clinical utility of serum HER2/neu in monitoring and prediction of progression-free survival in metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies // Breast Cancer Res. 2005. V. 7 (4). P. R436-R443.
95. *Carney W.P.* The emerging role of monitoring serum HER-2/neu oncoprotein levels in women with metastatic breast cancer // Lab. Med. 2003. V. 34 (1). P. 58-64.
96. *Köstler W.J., Schwab B., Singer C.F., Neumann R., Rücklinger E., Brodowicz T., Tomek S., Niedermayr M., Hejna M., Steger G.G., Krainer M., Wiltschke C., Zielinski C.C.* Monitoring of serum HER-2/neu predicts response and progression-free survival to trastuzumab-based treatment in patients with metastatic breast cancer // Clin. Cancer Res. 2004. V. 10 (5). P. 1618-1624.
97. *Schippinger W., Regitnig P., Bauernhofer T., Ploner F., Hofmann G., Krippl P., Wehrschütz M., Lax S., Carney W., Neumann R., Wernecke K.D., Samonigg H.* The course of serum HER-2/neu levels as an independent prognostic factor for survival in metastatic breast cancer // Oncol. Rep. 2004. V. 11 (6). P. 1331-1336.
98. *Pichon M.F., Hacene K., Guepratte S., Neumann R.* Serum HER-2 extracellular domain (ECD) before the first metastasis in 128 breast cancer patients // Clin. Lab. 2004. V. 50 (3-4). P. 163-170.
99. *Sørensen P.D., Madsen J.S., Brandslund I.* Serum HER-2/ECD analysis in monitoring breast cancer patients // Clin. Chem. Lab. Med. 2012. V. 50 (1). P. 175-176.

100. *Valero V., Roche H., Pienkowski T., Canon J., Zhao Y., Carney W., Mackey J., Taupin H., Buyse M., Slamon D.* BCIRG 007: Serum HER2 levels in women with metastatic HER2-amplified breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25 (18S). P. 1020.
101. *Molina R., Jo J., Filella X., Zanon G., Pahisa J., Muñoz M., Farrus B., Latre M.L., Gimenez N., Hage M., Estape J., Ballesta A.M.* C-erbB-2 oncoprotein in the sera and tissue of patients with breast cancer. Utility in prognosis // Anticancer Res. 1996b. V. 16 (4B). P. 2295-2300.
102. *Eskelinen M., Kataja V., Hamalainen E., Kosma V.M., Penttila I., Alhava E.* Serum tumor markers CEA, AFP, CA15-3, TPS and neu in diagnosis of breast cancer // Anticancer Res. 1997. V. 17 (2B). P. 231-234.
103. *Bewick M., Chadderton T., Conlon M., Lafrenie R., Morris D., Stewart D. et al.* Expression of c-erbB-2/HER-2 in patients with metastatic breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell support // Bone Marrow Transplant. 1999. V. 24. P. 377-384.
104. *Ali S.M., Leitzel K., Chinchilli V.M., Engle L., Demers L., Harvey H.A., Carney W., Allard J.W., Lipton A.* Relationship of serum HER-2/neu and serum CA 15-3 in patients with metastatic breast cancer // Clin. Chem. 2002. V. 48 (8). P. 1314-1320.
105. *Lipton A., Leitzel K., Ali S.M., Demers L., Harvey H.A., Chaudri-Ross H.A., Evans D., Lang R., Hackl W., Hamer P., Carney W.* Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of disease progression in patients with breast carcinoma on hormone therapy // Cancer. 2005. V. 104 (2). P. 257-263.
106. *Sandri M.T., Johansson H.A., Zorzino L., Salvatici M., Passerini R., Maisonneuve P., Rocca A., Peruzzotti G., Colleoni M.* Serum EGFR and serum HER-2/neu are useful predictive and prognostic markers in metastatic breast cancer patients treated with metronomic chemotherapy // Cancer. 2007. V. 110 (3). P. 509-517.
107. *Finn R.S., Gagnon R., Di Leo A., Press M.F., Arbushites M., Koehler M.* Prognostic and predictive value of HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer treated with lapatinib and paclitaxel in a randomized phase III study // J. Clin. Oncol. 2009. V. 27 (33). P. 5552-5558.
108. *Burstein H.J., Harris L.N., Marcom P.K., Lambert-Falls R., Havlin K., Overmoyer B., Friedlander R.J. Jr., Gargiulo J., Strenger R., Vogel C.L., Ryan P.D., Ellis M.J., Nunes R.A., Bunnell C.A., Campos S.M., Hallor M., Gelman R., Winer E.P.* Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm // J. Clin. Oncol. 2003. V. 21 (15). P. 2889-2895.
109. *Fehm T., Jager W., Kraemer S., Sohn C., Solomayer-Meyberg G., Solomayer E.F., Kurek R., Wallwiener D., Gebauer G.* Changes of serum HER2 status during clinical course of metastatic breast cancer patients // Anticancer Res. 2004. V. 24 (6). P. 4205-4210.
110. *Saghatchian M., Guepratte S., Hacene K., Neumann R., Floiras J.L., Pichon M.F.* Serum HER-2 extracellular d main: relationship with clinicobiological presentation and prognostic value before and after o primary treatment in 701 breast cancer patients // Int. J. Biol. Markers. 2004. V. 19 (1). P. 14-22.
111. *Samy N., Raqab H.M., El Maksoud N.A., Shaalan M.* Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: a short follow-up // Cancer Biomark. 2010. V. 6 (2). P. 63-72.
112. *Ali S.M., Carney W.P., Esteva F.J., Fornier M., Harris L., Köstler W.J., Lotz J.P., Luftner D., Pichon M.F., Lipton A.* Serum HER-2/neu Study Group. Serum HER-2/neu Study Group. Serum HER-2/neu and relative resistance to trastuzumab-based therapy in patients with metastatic breast cancer // Cancer. 2008. V. 113 (6). P. 1294-1301.
113. *Petersen E.R., Sørensen P.D., Jakobsen E.H., Madsen J.S., Brandslund I.* Serum HER-2 predicts response and resistance to trastuzumab treatment in breast cancer // Clin. Chem. Lab. Med. 2013. V. 51 (7). P. 1483-1492.
114. *Lipton A., Leitzel K., Ali S.M., Carney W., Platek G., Steplewski K., Westlund R., Gagnon R., Martin A.M., Maltzman J.* Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) extracellular domain levels are associated with progression-free survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving lapatinib monotherapy // Cancer. 2011. V. 117 (21). P. 5013-5020.
115. *Darlix A., Lamy P.J., Lopez-Crapez E., Braccini A.L., Firmin N., Romieu G., Thezenas S., Jacot W.* Serum HER2 extra-cellular domain, S100ß and CA 15-3 levels are independent prognostic factors in metastatic breast cancer patients // BMC Cancer. 2016. V. 16. P. 428. doi: 10.1186/s12885-016-2448-1.
116. *Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., Demers L., Chinchilli V., Engle L., Harvey H.A., Brady C., Nalin C.M., Dugan M., Carney W., Allard J.* Elevated serum HER-2/neu level predicts decreased response to hormone therapy in metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20 (6). P. 1467-1472.
117. *Yamauchi H., O'Neill A., Gelman R., Carney W., Tenney D.Y., Hösch S., Hayes D.F.* Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein // J. Clin. Oncol. 1997. V. 15 (7). P. 2518-2525.
118. *Wright C., Cairns J., Cantwell B.J., Hall A.G., Harris A.L., Horne C.H.* Response to mitoxantrone in advanced breast cancer: correlation with expression of c-erbB-2 protein and glutathione S-transferases // Br. J. Cancer. 1992. V. 65 (2). P. 271-274.
119. *Hayes D.F., Yamauchi H., Broadwater G., Cirrincione C.T., Rodrigue S.P., Berry D.A., Younger J., Panasci L.L., Millard F., Duggan D.B., Norton L., Henderson I.C.* Cancer and Leukemia Group B. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast // Clin. Cancer Res. 2001. V. 7 (9). P. 2703-2711.
120. *Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., Demers L., Harvey H.A., Chaudri-Ross H.A., Brady C., Wyld P., Carney W.* Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor Letrozole versus Tamoxifen // J. Clin. Oncol. 2003. V. 21 (10). P. 1967-1972.
121. *Fehm T., Maimonis P., Weitz S., Teramoto Y., Katalinic A., Jäger W.* Influence of circulating c-erbB-2 serum protein on response to adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 1997. V. 43 (1). P. 87-95.
122. *Colomer R., Montero S., Lluch A., Ojeda B., Barnadas A., Casado A., Massuti B., Cortes-Funes H., Lloveras B.* Circulating HER2 extracellular domain and resistance to chemotherapy in advanced breast cancer // Clin. Cancer Res. 2000. V. 6 (6). P. 2356-2362.
123. *Luftner D., Henschke P., Flath B., Akrivakis C., Schnabel S., Prinz B., Geppert R., Wernecke K.D., Possinger K.* Serum HER-2/neu as a prediction and monitoring parameter in a phase II study with weekly paclitaxel in metastatic breast cancer // Anticancer Res. 2004. V. 24 (2B). P. 895-906.
124. *Muller V., Witzel I., Luck H.J., Kohler G., von Minckwitz G., Mobus V., Sattler D., Wilczak W., Loning T., Janicke F., Pantel K., Thomssen C.* Prognostic and predictive impact of the HER-2/neu extracellular domain (ECD) in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2004. V. 86 (1). P. 9-18.
125. *Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // N. Engl. J. Med. 2001. V. 344 (11). P. 783-792.
126. *Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F.* American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update // Arch. Pathol. Lab. Med. 2014. V. 138 (2). P. 241-256.
127. *Brunelli M., Manfrin E., Martignoni G., Bersani S., Remo A., Reghellin D., Chilosi M., Bonetti F.* HER-2/neu assessment in breast cancer using the original FDA and new ASCO/CAP guideline recommendations: impact on selecting patients for herceptin therapy // Am. J. Clin. Pathol. 2008. V. 129 (6). P. 907-911.
128. *Dnistrian A.M., Schwartz M.K., Schwartz D.C., Ghani F., Kish L.* Significance of serum HER-2/neu oncoprotein, CA 15-3 and CEA in the clinical evaluation of metastatic breast cancer // J. Clin. Ligand. Assay. 2003. V. 25. P. 215-220.
129. *Hoopmann M., Neumann R., Tanasale T., Schondorf T.* HER-2/neu determination in blood plasma of patients with HER-2/neu overexpressing metastasized breast cancer: a longitudinal study // Anticancer Res. 2003. V. 23 (2A). P. 1031-1034.
130. *Nahta R., Shabaya S., Ozbay T., Rowe D.L.* Personalizing HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer beyond HER2 status: what we have learned from clinical specimens // Curr. Pharmacogenomics Person. Med. 2009. V. 7 (4). P. 263-274.
131. *Spector N.L., Blackwell K.L.* Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer //. J. Clin. Oncol. 2009. V. 27 (34). P. 5838-5847.
132. *Lee C.K., Davies L., Gebski V.J., Lord S.J., Di Leo A., Johnston S., Geyer C. Jr., Cameron D., Press M.F., Ellis C., Loi S., Marschner I., Simes J., de Souza P.* Serum Human Epidermal Growth Factor 2 Extracellular Domain as a Predictive Biomarker for Lapatinib Treatment Efficacy in Patients With Advanced Breast Cancer // J. Clin. Oncol. 2016. V. 34 (9). P. 936-944.
133. *Lennon C., Barton L., Banken L., Marty M., Baselga J., Leyland-Jones B.* Utility of serum HER2 extracellular domain assessment in clinical decision making: pooled analysis off our trials of Trastuzumab in metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2009. V. 27 (10). P. 1685-1693.
134. *Leary A.F., Hanna W.M., van de Vijver M.J., Penault-Llorca F., Rüschoff J., Osamura R.Y., Bilous M., Dowsett M.* Value and limitations of measuring HER-2 extracellular domain in the serum of breast cancer patients // J. Clin. Oncol. 2009. V. 27 (10). P. 1694-1705.

135. *Leyland-Jones B., Smith B.R.* Serum HER2 testing in patients with HER2-positive breast cancer: the death knell tolls // Lancet Oncol. 2011. V. 12 (3). P. 286-295.
136. *Harris L., Fritsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M.R., Hayes D.F., Bast R.C. Jr.* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25 (33). P. 5287-5312.

Поступила в редакцию 21 июля 2016 г.

Кушлинский Николай Евгеньевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Герштейн Елена Сергеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Овчинникова Лариса Константиновна, Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха, Московская область, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, руководитель хирургического отделения опухолей молочных желез, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, кандидат юридических наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и онкологии, заслуженный работник высшей школы РФ, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

UDC 618.19-006.6-074:577.08
DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2177-2194

A SOLUBLE EXTRACELLULAR DOMAIN OF THE RECEPTOR HER2/neu IN BREAST CANCER PATIENTS

© N.E. Kushlinskii [1], E.S. Gershtein [1], L.K. Ovchinnikova [2], N.A. Ognerubov [3]

[1] Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin RAMS of Ministry of Health of Russia
23 Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115478
E-mail: biochimia@mtu-net.ru
[2] Moscow Regional Oncology Dispensary
6 Karbysheva St., Balashikha, Moscow region, Russian Federation, 143900
[3] Tambov State University named after G.R. Derzhavin
33 Internatsionalnaya St., Tambov, Russian Federation, 392000
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

The data of the current literature on the clinical significance of soluble receptor HER2/neu (sHER2) in the blood of breast cancer patients with the main clinical and morphological characteristics of the disease are presented. Analysis of the literature suggests that in the majority of studies on sHER2 in breast cancer, presented encouraging results. To be considered promising sHER2 determination in serum of patients with breast cancer for the prediction, prediction of response to anti-HER2 therapy, and as a marker to monitor the clinical course of the disease.

Key words: soluble receptor HER2/neu; breast cancer; prognosis

REFERENCES

1. Campbell L.L., Polyak K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? *Cell Cycle*, 2007, vol. 6 (19), pp. 2332-2338.
2. Duru N., Candas D., Jiang G., Li J.J. Breast cancer adaptive resistance: HER2 and cancer stem cell repopulation in a heterogeneous tumor society. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2014, vol. 140 (1), pp. 1-14.
3. Sverdlov E.D. Mnogomernaya slozhnost' raka. Nuzhny prostye resheniya [Multidimensional Complexity of Cancer: Simple Solutions are Needed (review)]. *Biokhimiya – Biochemistry*, 2016, vol. 81, no. 7, pp. 962-970. (In Russian).
4. Kushlinskiy N.E. Molekulyarno-biologicheskie priznaki zlokachestvennykh opukholey [Molecular biological characteristics of malignant tumors]. *Molekulyarnaya meditsina – Molecular medicine*, 2015, no. 2, pp. 13-18. (In Russian).
5. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. The next generation. *Cell*, 2011, vol. 144 (4), pp. 646-674.
6. Kushlinskiy N.E., Nemtsova M.V. Molekulyarnye mekhanizmy opukholevogo rosta [Molecular mechanisms of tumor growth]. *Patogenez – Pathogenesis*, 2014, vol. 12, no. 1, pp. 4-14. (In Russian).

7. Pauletti G., Godolphin W., Press M.F., Slamon D.J. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene*, 1996, vol. 13 (1), pp. 63-72.
8. Nemtsova M.V., Kushlinskiy N.E. Nauchnyy i klinicheskiy aspekty opukholevoy klonal'nosti [Scientific and clinical aspects of tumoral clonality]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2014, vol. 158, no. 8, pp. 214-220. (In Russian).
9. Aaronson S.A. Growth factors and cancer. *Science*, 1991, vol. 254 (5035), pp. 1146-1153.
10. Gershteyn E.S., Kushlinskiy N.E. Faktory rosta, ikh retseptory i nizhelezhashchie signal'nye belki: ot eksperimenta k klinike [Factors of growth, their sensory organs and downstream signal proteins: from the experiment to clinics]. *Molekulyarnyy kantserogenez* [Molecular cancer formation]. Moscow, ABV-press Publ., 2016. 416 p. (In Russian).
11. Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.-C., Chen E., Gray A., McGrath J. et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science*, 1985, vol. 230 (4730), pp. 1132-1139.
12. Carney W.P., Leitzel K., Ali S., Neumann R., Lipton A. HER-2/neu diagnostics in breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 2007, vol. 9 (3), p. 207.
13. Carney W.P., Thiel R. Serum HER-2 levels as a predictor of clinical outcome in metastatic breast cancer (MBC) patients treated with trastuzumab-based therapies. *Ann. Oncol.*, 2013, vol. 24 (Suppl. l3), pp. iii32-iii33.
14. Barić M., Kulić A., Sirotković-Skerlev M., Dedić Plavetić N., Vidović M., Horvatić-Herceg G., Vrbanec D. Circulating Her-2/neu extracellular domain in breast cancer patients-correlation with prognosis and clinicopathological parameters including steroid receptor, Her-2/neu receptor coexpression. *Pathol. Oncol. Res.*, 2015, vol. 21 (3), pp. 589-595.
15. Ross J.S., Gray G.S. Targeted therapy for cancer: the HER-2/neu and Herceptin story. *Clin. Leadersh Manag. Rev.*, 2003, vol. 17 (6), pp. 333-340.
16. Molina R., Escudero J.M., Muñoz M., Augé J.M., Filella X. Circulating levels of HER-2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012, vol. 50 (1), pp. 5-21.
17. Sørensen P.D., Jakobsen E.H., Madsen J.S., Petersen E.B., Andersen R.F., Østergaard B., Brandslund I. Serum HER-2: sensitivity, specificity, and predictive values for detecting metastatic recurrence in breast cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2013, vol. 139 (6), pp. 1005-1013.
18. Brandt-Rauf P.W., Pincus M.R., Carney W.P. The c-erbB-2 protein in oncogenesis: molecular structure to molecular epidemiology. *Crit. Rev. Oncog.*, 1994, vol. 5 (2-3), pp. 313-329.
19. Abu-Khalaf M.M., Harris L. The prognostic and predictive values of circulating HER-2/neu extracellular domain in patients with metastaticbreast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009, vol. 114 (3), pp. 513-515.
20. Miles D.W. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: herceptin in the clinical setting. *Breast Cancer Res.*, 2001, vol. 3 (6), pp. 380-384.
21. Nunes R.A., Harris L.N. The HER2 extracellular domain as a prognostic and predictive factor in breast cancer. *Clin. Breast Cancer*, 2002, vol. 3 (2), pp. 125-135.
22. McKenzie S.J., Marks P.J., Lam T., Morgan J., Panicali D.L., Trimpe K.L., Carney W.P. Generation and characterization of monoclonal antibodies specific for the human neu oncogene product, p185. *Oncogene*, 1989, vol. 4 (5), pp. 543-548.
23. Zabrecky J.R., Lam T., McKenzie S.J., Carney W. The extracellular do-main of p185 is released from the surface of human breast carcinoma cells, SK-BR-3. *J. Biol. Chem.*, 1991, vol. 266 (3), pp. 1716-1720.
24. Carney W.P., Hamer P.J., Petit D., Retos C., Greene R., Zabrecky J.R., Mckenzie S., Hayes D., Kufe D., Delellis R., Naber S., Wolfe H. Detection and quantitation of the human neu oncoprotein. *J. Tumor Marker Oncol*., 1991, vol. 6, pp. 53-72.
25. Carney W.P., Neumann R., Lipton A., Leitzel K., Ali S., Price C.P. Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clin. Breast Cancer*, 2004, vol. 5 (2), pp. 105-116.
26. Leitzel K., Teramoto Y., Sampson E., Mauceri J., Langton B.C., Demers L. et al. Elevated soluble c-erbB-2 antigen levels in the serum and effusions of a preparation of breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 1992, vol. 10, pp. 436-443.
27. Kong S.Y., Nam B.H., Lee K.S., Kwon Y., Lee E.S., Seong M.W., Lee D.H., Ro J. Predicting tissue HER2 status using serum HER2 levels in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem.*, 2006, vol. 52 (8), pp. 1510-1515.
28. Quaranta M., Daniele A., Coviello M., Savonarola A., Abbate I., Venneri M.T., Paradiso A., Stea B., Zito A., Labriola A., Schittulli F. c-erbB-2 protein level in tissue and sera of breast cancer patients: a possibly useful clinical correlation. *Tumori*, 2006, vol. 92 (4), pp. 311-317.
29. Fehm T., Becker S., Duerr-Stoerzer S., Sotlar K., Mueller V., Wallwiener D., Lane N., Solomayer E., Uhr J. Determination of HER2 status using both serum HER2 levels and circulating tumor cells in patients with recurrent breast cancer whose primary tumor was HER2 negative or of unknown HER2 status. *Breast Cancer Res.*, 2007, vol. 9 (5), p. R74.
30. Lamy P.-J., Guachez A.-S., Tse C. The HER2 shedding and its consequences in breast cancer. *HER2 and Cancer*, ed. S.I. Williams. New York, Nova Science Publ., Inc, 2011.
31. Witters L., Scherle P., Friedman S., Fridman J., Caulder E., Newton R., Lipton A. Synergistic inhibition with a dual epiderma1 growth factor receptor/HER-2/neu tyrosine kinase inhibitor and a disintegrin and metalloprotease inhibitor. *Cancer Res.*, 2008, vol. 68 (17), pp. 7083-7089.
32. Codony-Servat J., Albanell J., Lopez-Talavera J.C., Arribas J., Baselga J. Cleavage of the HER2 ectodomain is a pervanadate-activable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 1999, vol. 59 (6), pp. 1196-1201.
33. Molina M.A., Codony-Servat J., Albanell J., Rojo F., Arribas J., Baselga J. Trastuzumb (Herceptin), a humanized anti-HER-2/neu receptor monoclonal antibody inhibits basal and activated HER2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 2001, vol. 61 (12), pp. 4744-4749.
34. Vazquez-Martin A., Fernandez-Real J.M., Oliveras-Ferraros C., Navarrete J.M., Martin-Castillo B., Del Barco S., Brunet J., Menendez J.A. Fatty acid synthase activity regulates HER2 extracellular domain shedding into the circulation of HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Int. J. Oncol.*, 2009, vol. 35 (6), pp. 1369-1376.
35. Schaller G., Evers K., Papadopoulos S., Ebert A., Buhler H. Current use of HER2 tests. *Ann. Oncol.*, 2001, vol. 12 (Suppl. 1), pp. S97-S100.
36. Price-Schiavi S.A., Jepson S., Li P., Arango M., Rudland P.S., Yee L., Carraway K.L. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance. *Int. J. Cancer*, 2002, vol. 99 (6), pp. 783-791.
37. Disis M.L., Pupa S.M., Gralow J.R., Dittadi R., Menard S., Cheever M.A. High-titer HER-2/neu protein-specific antibody can be detected in patients with early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1997, vol. 15 (11), pp. 3363-3367.
38. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987, vol. 235 (4785), pp. 177-182.

39. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A., Holt J.A., Wong S.G., Keith D.E. et al. Studies of the HER-2neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 1989, vol. 244 (4905), pp. 707-712.
40. Ross J.S., Fletcher J.A. HER-2/neu (c-erbB2) gene and protein in breast cancer. Am. *J. Clin. Pathol.*, 1999, vol. 112 (1 Suppl. 1), pp. S53-S67.
41. Latta E.K., Tjan S., Parkes R.K., O'Malley F.P. The role of HER-2/neu overexpression/amplification in the progression of ductal carcinoma in situ to invasive carcinoma of the breast. *Mod. Pathol.*, 2002, vol. 15 (12), pp. 1318-1325.
42. Hayes D.F., Thor A.D. c-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker. *Semin. Oncol.*, 2002, vol. 29 (3), pp. 231-245.
43. Ross J.S. Breast cancer biomarkers and HER2 testing after 10 years of anti-HER2 therapy. *Drug News Perspect.*, 2009, vol. 22 (2), pp. 93-106.
44. Dandaci N., Dietze O., Hauser-Kronberger C. Chromogenic in situ hybridization: a novel approach to a practical and sensitive method for the detection of HER-2 oncogene in archival human breast carcinoma. *Lab. Invest.*, 2002, vol. 82 (8), pp. 1007-1014.
45. Arnould L., Denoux Y., MacGrogan G., Penault-Llorca F., Fiche M., Treilleux I., Mathieu M.C., Vincent-Salomon A., Vilain M.O., Couturier J. Agreement between chromogenic in situ hybridization (CISH) and FISH in the determination of HER2 status in breast cancer. *Int. J. Cancer*, 2003, vol. 88 (10), pp. 1587-1591.
46. Mass R.D., Sanders C., Charlene K., Johson L., Everett T., Anderson S. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2000, vol. 19, p. 291.
47. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D., Gutheil J.C., Harris L.N., Fehrenbacher L. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2002, vol. 20, pp. 719-726.
48. Gancberg D., Di Leo A., Cardoso F., Rouas G., Pedrocchi M., Paesmans M., Verhest A., Bernard-Marty C., Piccart M.J., Larsimont D. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann. Oncol.*, 2002, vol. 13 (7), pp. 1036-1043.
49. Edgerton S.E., Merkel D., Moore D.H., Thor A.D. HER-2/neu/erbB2 status by immunohistochemistry and FISH: clonality and regression with recurrence and metastases [Abstract]. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2003, vol. 64, p. 54.
50. Zidan J., Dashkovsky I., Stayerman C., Basher W., Cozacov C., Hadary A. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br. J. Cancer*, 2005, vol. 93 (5), pp. 552-556.
51. Santinelli A., Pisa E., Stramazzotti D., Fabris G. HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy. *Int. J. Cancer*, 2008, vol. 122 (5), pp. 999-10-1004.
52. Amir E., Miller N., Geddie W., Freedman O., Kassam F., Simmons C., Oldfield M., Dranitsaris G., Tomlinson G., Laupacis A., Tannock I.F., Clemons M. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 30 (6), pp. 587-592.
53. Chia S. Testing for discordance at metastatic relapse: does it matter? *J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 30 (6), pp. 575-576.
54. Watanabe N., Miyamoto M., Tokuda Y., Kubota M., Ando Y., Tajima T., Mitomi T. Serum c-erbB-2 in breast cancer patients. *Acta Oncol.*, 1994, vol. 33 (8), pp. 901-904.
55. Volas G.H., Leitzel K., Teramoto Y., Grossberg H., Demers L., Lipton A. Serial serum c-erbB-2 levels in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 1996, vol. 78 (2), pp. 267-272.
56. Payne R.C., Allard J.W., Anderson-Mauser L., Humphreys J.D., Tenney D.Y., Morris D.L. Automated assay for HER-2/neu in serum. *Clin. Chem.*, 2000, vol. 46 (2), pp. 175-182.
57. Schwartz M.K., Smith C., Schwartz D.C., Dnistrian A., Neiman I. Monitoring therapy serum HER-2/neu. *Int. J. Biol. Markers*, 2000, vol. 15 (4), pp. 324-329.
58. Cook G.B., Neaman I.E., Goldblatt J.L., Cambetas D.R., Hussain M., Lüftner D., Yeung K.K., Chan D.W., Schwartz M.K., Allard W.J. Clinical utility of serum HER-2/neu testing on the Bayer Immuno 1 automated system in breast cancer. *Anticancer Res.*, 2001, vol. 21 (2B), pp. 1465-1470.
59. Mathelin C., Croce S., Rault S., Gharbi M., Eichler F., Gairard B., Coumaros G., Koehl C. Clinical usefulness of circulating ECD/HER-2 measurement for breast cancer patients' management. *Presse Med.*, 2011, vol. 40 (2), pp. 126-137.
60. Tchou J., Lam L., Li Y.R., Edwards C., Ky B., Zhang H. Monitoring serum HER2 levels in breast cancer patients. *Springerplus*, 2015, vol. 4, p. 237. doi: 10.1186/s40064-015-1015-6.
61. Lee S.B., Lee J.W., Yu J.H., Ko B.S., Kim H.J., Son B.H., Gong G., Lee H.J., Kim S.B., Jung K.H., Ahn J.H., Lee W., Sung J., Ahn S.H. Preoperative serum HER2 extracellular domain levels in primary invasive breast cancer. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, p. 929. doi:10.1186/1471-2407-14-929.
62. Yeh I.T. Measuring HER-2 in breast cancer. Immunohistochemistry, FISH, or ELISA? *Am. J. Clin. Pathol.*, 2002, vol. 117 (1), pp. S26-S35.
63. Lam L., Czerniecki B.J., Fitzpatrick E., Xu S., Schuchter L., Xu X., Zhang H. Interference-free HER2 ECD as a serum biomarker in breast cancer. *J. Mol. Biomark. Diagn.*, 2014, vol. 4 (3), p. 151. doi:10.4172/2155-9929.1000151.
64. Sørensen P.D., Jakobsen E.H., Langkjer S.T., Bokmand S., Østergaard B., Olsen D.A., Madsen J.S., Brandslund I. Serum HER-2 concentrations for monitoring women with breast cancer in a routine oncology setting. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009, vol. 47 (9), pp. 1117-1123.
65. Di Gioia D., Dresse M., Mayr D., Nagel D., Heinemann V., Kahlert S., Stieber P. Serum HER2 supports HER2-testing in tissue at the time of primary diagnosis of breast cancer. *Clin. Chim. Acta*, 2014, vol. 430, pp. 86-91.
66. Ma L., Yang H.Y., Han X.H., Li J., Wang F., Zhang C.L., Yao J.R., Shi Y.K. Relationship between serum HER2 extracellular domain levels, tissue HER2 expression, and clinico-pathological parameters in early stage breast cancer. *Chin. Med. J.*, 2012, vol. 125 (22), pp. 4104-4110.
67. Wang T., Zhou J., Zhang S., Bian L., Hu H., Xu C., Hao X., Liu B., Ye Q., Liu Y., Jiang Z. Meaningful interpretation of serum HER2 ECD levels requires clear patient clinical background, and serves several functions in the efficient management of breast cancer patients. *Clin. Chim. Acta*, 2016, vol. 458, pp. 23-29. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.025.
68. Neumann R., Eggers H.J., Zippel H.H., Remy B., Nelles G., Heiles B., Molitor E., Schulz K.D. Clinical relevance of nucleic acid detection of human papillomaviruses (HPV) in cells from smears of the cervix uteri. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1989, vol. 49 (1), pp. 11-16.
69. Fornier M.N., Seidman A.D., Schwartz M.K., Ghani F., Thiel R., Norton L., Hudis C. Serum HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer patients treated with weekly trastuzumab and paclitaxel: association with HER2 status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and with response rate. *Ann. Oncol.*, 2005, vol. 16 (2), pp. 234-239.
70. Tse C., Brault D., Gligorov J., Antoine M., Neumann R., Lotz J.P., Capeau J. Evaluation of the quantitative analytical methods real-time PCR for HER-2 gene quantification and ELISA of serum HER-2 protein and comparison with fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for determining HER-2 status in breast cancer patients. *Clin. Chem.*, 2005, vol. 51 (7), pp. 1093-1101.

71. Ardavanis A., Kountourakis P., Kyriakou F., Malliou S., Mantzaris I., Garoufali A., Yiotis I., Scorilas A., Baziotis N., Rigatos G. Trastuzumab plus paclitaxel or docetaxel in HER-2-negative/HER-2 ECD-positive anthracycline- and taxane-refractory advanced breast cancer. *Oncologist*, 2008, vol. 13 (4), pp. 361-369.
72. Bramwell V.H., Doig G.S., Tuck A.B., Wilson S.M., Tonkin K.S., Tomiak A., Perera F., Vandenberg T.A., Chambers A.F. Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009, vol. 114 (3), pp. 503-511.
73. Carney W.P. Hidden HER-2/neu-positive breast cancer: how to maximize detection. *IDrugs*, 2009, vol. 12 (4), pp. 238-242.
74. Molina R., Augé J.M., Escudero J.M., Filella X., Zanon G., Pahisa J., Farrus B., Muñoz M., Velasco M. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. *Tumour Biol.*, 2010, vol. 31 (3), pp. 171-180.
75. Kandl H., Seymour L., Bezwoda W.R. Soluble c-erbB-2 fragment in serum correlates with disease stage and predicts for shortened survival in patients with early-stage and advanced breast cancer. *Br. J. Cancer*, 1994, vol. 70 (4), pp. 739-742.
76. Andersen T.I., Paus E., Nesland J.M., McKenzie S.J., Borresen A.L. Detection of c-erbB-2 related protein in sera from breast cancer patients. *Acta Oncol.*, 1995, vol. 34 (4), pp. 499-504.
77. Molina R., Jo J., Filella X., Zanon G., Pahisa J., Muñoz M., Farrus B., Latre M.L., Gimenez N., Hage M., Estape J., Ballesta A.M. Utility of c-erbB-2 in tissue and serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3. *Br. J. Cancer*, 1996, vol. 74 (7), pp. 1126-1131.
78. Krainer M., Brodowicz T., Zeillinger R., Wiltschke C., Scholten C., Seifert M., Kubista E., Zielinski C.C. Tissue expression and serum levels of HER-2/neu in patients with breast cancer. *Oncology*, 1997, vol. 54 (6), pp. 475-481.
79. Fehm T., Gebauer G., Jäger W. Clinical utility of serial serum c-erbB-2 determinations in the follow-up of breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2002, vol. 75 (2), pp. 97-106.
80. Niikura N., Liu J., Hayashi N., Mittendorf E.A., Gong Y., Palla S.L., Tokuda Y., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Ueno N.T. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 30 (6), pp. 593-599.
81. Turner N.H., Di Leo A. HER2 discordance between primary and metastatic breast cancer: assessing the clinical impact. *Cancer Treat. Rev.*, 2013, vol. 39 (8), pp. 947-957.
82. Pestrin M., Bessi S., Galardi F., Truglia M., Biggeri A., Biagioni C., Cappadona S., Biganzoli L., Giannini A., Di Leo A. Correlation of HER2 status between primary tumors and corresponding circulating tumor cells in advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009, vol. 118 (3), pp. 523-530.
83. Ito Y., Iwase T., Hatake K. Eradication of breast cancer cells in patients with distant metastasis: the finishing touches? *Breast Cancer*, 2012, vol. 19 (3), pp. 206-211.
84. Kuniyoshi R.K., Gehrke Fde S., Alves B.C., Vilas-Bôas V., Coló A.E., Sousa N., Nunes J., Fonseca F.L., Del Giglio A. Gene profiling and circulating tumor cells as biomarker to prognostic of patients with locoregional breast cancer. *Tumour Biol.*, 2015, vol. 36 (10), pp. 8075-8083.
85. Liu Y., Liu Q., Wang T., Bian L., Zhang S., Hu H., Li S., Hu Z., Wu S., Liu B., Jiang Z. Circulating tumor cells in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a valuable prognostic and predictive biomarker. *BMC Cancer*, 2013, vol. 13, p. 202. doi: 10.1186/1471-2407-13-202.
86. Ludovini V., Gori S., Colozza M., Pistola L., Rulli E., Floriani I., Pacifico E., Tofanetti F.R., Sidoni A., Basurto C., Rulli A., Crinò L. Evaluation of serum HER2 extracellular domain in early breast cancer patients: correlation with clinicopathological parameters and survival. *Ann. Oncol.*, 2008, vol. 19 (5), pp. 883-890.
87. Witzel I., Loibl S., von Minckwitz G., Mundhenke C., Huober J., Hanusch C., Henschen S., Hauschild M., Lantzsch T., Tesch H., Latos K., Just M., Hilfrich J., Barinoff J., Eulenburg C.Z., Roller M., Untch M., Müller V. Monitoring serum HER2 levels during neoadjuvant trastuzumab treatment within the GeparQuattro trial. *Breast Cancer Res Treat.*, 2010, vol. 123 (2), pp. 437-445.
88. Witzel I., Loibl S., von Minckwitz G., Eidtmann H., Fehm T., Khandan F., Schmatloch S., Hauschild M., Bischoff J., Fasching P.A., Mau C., Schem C., Rack B., Meinhold-Heerlein I., Liedtke C., Karn T., Huober J., Zu Eulenburg C., Issa-Nummer Y., Untch M., Müller V. Predictive value of HER2 serum levels in patients treated with lapatinib or trastuzumab – a translational project in the neoadjuvant GeparQuinto trial. *Br. J. Cancer*, 2012, vol. 107 (6), pp. 956-960.
89. Kong Y., Dai S., Xie X., Xiao X., Lv N., Guo J., Li L., Jia W., Zhang Y., Liu W., Wei W., Xie X. High serum HER2 extracellular domain levels: correlation with a worse disease-free survival and overall survival in primary operable breast cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 138 (2), pp. 275-284.
90. Ryu D.W., Lee C.H. Impact of Serum HER2 Levels on Survival and Its Correlation with Clinicopathological Parameters in Women with Breast Cancer. *J. Breast Cancer*, 2012, vol. 15 (1), pp. 71-78.
91. Thureau S., Clatot F., Laberge-Le-Couteulx S., Baron M., Basuyau J.P., Blot E. Elevated HER2 extracellular domain level in primary breast cancer with HER2 overexpression predicts early failure of adjuvant trastuzumab. *Anticancer Res.*, 2012, vol. 32 (4), pp. 1429-1433.
92. Moreno-Aspitia A., Hillman D.W., Dyar S.H., Tenner K.S., Gralow J., Kaufman P.A., Davidson N.E., Lafky J.M., Reinholz M.M., Lingle W.L., Kutteh L.A., Carney W.P., Dueck A.C., Perez E.A. Soluble human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) levels in patients with HER2-positive breast cancer receiving chemotherapy with or without trastuzumab: results from North Central Cancer Treatment Group adjuvant trial N9831. *Cancer*, 2013, vol. 119 (15), pp. 2675-2682.
93. Esteva F.J., Valero V., Booser D., Guerra L.T., Murray J.L., Pusztai L., Cristofanilli M., Arun B., Esmaeli B., Fritsche H.A., Sneige N., Smith T.L., Hortobagyi G.N. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2002, vol. 20 (7), pp. 1800-1808.
94. Esteva F.J., Cheli C.D., Fritsche H., Fornier M., Slamon D., Thiel R.P., Luftner D., Ghani F. Clinical utility of serum HER2/neu in monitoring and prediction of progression-free survival in metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab-based therapies. *Breast Cancer Res.*, 2005, vol. 7 (4), pp. R436-R443.
95. Carney W.P. The emerging role of monitoring serum HER-2/neu oncoprotein levels in women with metastatic breast cancer. *Lab. Med.*, 2003, vol. 34 (1), pp. 58-64.
96. Köstler W.J., Schwab B., Singer C.F., Neumann R., Rücklinger E., Brodowicz T., Tomek S., Niedermayr M., Hejna M., Steger G.G., Krainer M., Wiltschke C., Zielinski C.C. Monitoring of serum HER-2/neu predicts response and progression-free survival to trastuzumab-based treatment in patients with metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2004, vol. 10 (5), pp. 1618-1624.
97. Schippinger W., Regitnig P., Bauernhofer T., Ploner F., Hofmann G., Krippl P., Wehrschütz M., Lax S., Carney W., Neumann R., Wernecke K.D., Samonigg H. The course of serum HER-2/neu levels as an independent prognostic factor for survival in metastatic breast cancer. *Oncol. Rep.*, 2004, vol. 11 (6), pp. 1331-1336.

98. Pichon M.F., Hacene K., Guepratte S., Neumann R. Serum HER-2 extracellular domain (ECD) before the first metastasis in 128 breast cancer patients. *Clin. Lab.*, 2004, vol. 50 (3-4), pp. 163-170.
99. Sørensen P.D., Madsen J.S., Brandslund I. Serum HER-2/ECD analysis in monitoring breast cancer patients. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012, vol. 50 (1), pp. 175-176.
100. Valero V., Roche H., Pienkowski T., Canon J., Zhao Y., Carney W., Mackey J., Taupin H., Buyse M., Slamon D. BCIRG 007: Serum HER2 levels in women with metastatic HER2-amplified breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 25 (18S), p. 1020.
101. Molina R., Jo J., Filella X., Zanon G., Pahisa J., Muñoz M., Farrus B., Latre M.L., Gimenez N., Hage M., Estape J., Ballesta A.M. C-erbB-2 oncoprotein in the sera and tissue of patients with breast cancer. Utility in prognosis. *Anticancer Res.*, 1996b, vol. 16 (4B), pp. 2295-2300.
102. Eskelinen M., Kataja V., Hamalainen E., Kosma V.M., Penttila I., Alhava E. Serum tumor markers CEA, AFP, CA15-3, TPS and neu in diagnosis of breast cancer. *Anticancer Res.*, 1997, vol. 17 (2B), pp. 231-234.
103. Bewick M., Chadderton T, Conlon M, Lafrenie R, Morris D, Stewart D. et al. Expression of c-erbB-2/HER-2 in patients with metastatic breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell support. *Bone Marrow Transplant.*, 1999, vol. 24, pp. 377-384.
104. Ali S.M., Leitzel K., Chinchilli V.M., Engle L., Demers L., Harvey H.A., Carney W., Allard J.W., Lipton A. Relationship of serum HER-2/neu and serum CA 15-3 in patients with metastatic breast cancer. *Clin. Chem.*, 2002, vol. 48 (8), pp. 1314-1320.
105. Lipton A., Leitzel K., Ali S.M., Demers L., Harvey H.A., Chaudri-Ross H.A., Evans D., Lang R., Hackl W., Hamer P., Carney W. Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of disease progression in patients with breast carcinoma on hormone therapy. *Cancer*, 2005, vol. 104 (2), pp. 257-263.
106. Sandri M.T., Johansson H.A., Zorzino L., Salvatici M., Passerini R., Maisonneuve P., Rocca A., Peruzzotti G., Colleoni M. Serum EGFR and serum HER-2/neu are useful predictive and prognostic markers in metastatic breast cancer patients treated with metronomic chemotherapy. *Cancer*, 2007, vol. 110 (3), pp. 509-517.
107. Finn R.S., Gagnon R., Di Leo A., Press M.F., Arbushites M., Koehler M. Prognostic and predictive value of HER2 extracellular domain in metastatic breast cancer treated with lapatinib and paclitaxel in a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27 (33), pp. 5552-5558.
108. Burstein H.J., Harris L.N., Marcom P.K., Lambert-Falls R., Havlin K., Overmoyer B., Friedlander R.J. Jr., Gargiulo J., Strenger R., Vogel C.L., Ryan P.D., Ellis M.J., Nunes R.A., Bunnell C.A., Campos S.M., Hallor M., Gelman R., Winer E.P. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J. Clin. Oncol.*, 2003, V. 21 (15), P. 2889-2895.
109. Fehm T., Jager W., Kraemer S., Sohn C., Solomayer-Meyberg G., Solomayer E.F., Kurek R., Wallwiener D., Gebauer G. Changes of serum HER2 status during clinical course of metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res.*, 2004, vol. 24 (6), pp. 4205-4210.
110. Saghatchian M., Guepratte S., Hacene K., Neumann R., Floiras J.L., Pichon M.F. Serum HER-2 extracellular d main: relationship with clinicobiological presentation and prognostic value before and after o primary treatment in 701 breast cancer patients. *Int. J. Biol. Markers*, 2004, vol. 19 (1), pp. 14-22.
111. Samy N., Ragab H.M., El Maksoud N.A., Shaalan M. Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: a short follow-up. *Cancer Biomark*, 2010, vol. 6 (2), pp. 63-72.
112. Ali S.M., Carney W.P., Esteva F.J., Fornier M., Harris L., Köstler W.J., Lotz J.P., Luftner D., Pichon M.F., Lipton A. Serum HER-2/neu Study Group. Serum HER-2/neu Study Group. Serum HER-2/neu and relative resistance to trastuzumab-based therapy in patients with metastatic breast cancer. *Cancer*, 2008, vol. 113 (6), pp. 1294-1301.
113. Petersen E.R., Sørensen P.D., Jakobsen E.H., Madsen J.S., Brandslund I. Serum HER-2 predicts response and resistance to trastuzumab treatment in breast cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, vol. 51 (7), pp. 1483-1492.
114. Lipton A., Leitzel K., Ali S.M., Carney W., Platek G., Steplewski K., Westlund R., Gagnon R., Martin A.M., Maltzman J. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) extracellular domain levels are associated with progression-free survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving lapatinib monotherapy. *Cancer*, 2011, vol. 117 (21), pp. 5013-5020.
115. Darlix A., Lamy P.J., Lopez-Crapez E., Braccini A.L., Firmin N., Romieu G., Thezenas S., Jacot W. Serum HER2 extra-cellular domain, S100ß and CA 15-3 levels are independent prognostic factors in metastatic breast cancer patients. *BMC Cancer*, 2016, vol. 16, p. 428. doi: 10.1186/s12885-016-2448-1.
116. Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., Demers L., Chinchilli V., Engle L., Harvey H.A., Brady C., Nalin C.M., Dugan M., Carney W., Allard J. Elevated serum HER-2/neu level predicts decreased response to hor-mone therapy in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2002, vol. 20 (6), pp. 1467-1472.
117. Yamauchi H., O'Neill A., Gelman R., Carney W., Tenney D.Y., Hösch S., Hayes D.F. Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the HER-2/c-neu protein. *J. Clin. Oncol.*, 1997, vol. 15 (7), pp. 2518-2525.
118. Wright C., Cairns J., Cantwell B.J., Hall A.G., Harris A.L., Horne C.H. Response to mitoxantrone in advanced breast cancer: correlation with expression of c-erbB-2 protein and glutathione S-transferases. *Br. J. Cancer*, 1992, vol. 65 (2), pp. 271-274.
119. Hayes D.F., Yamauchi H., Broadwater G., Cirrincione C.T., Rodrigue S.P., Berry D.A., Younger J., Panasci L.L., Millard F., Duggan D.B., Norton L., Henderson I.C. Cancer and Leukemia Group B. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast. *Clin. Cancer Res.*, 2001, vol. 7 (9), pp. 2703-2711.
120. Lipton A., Ali S.M., Leitzel K., Demers L., Harvey H.A., Chaudri-Ross H.A., Brady C., Wyld P., Carney W. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor Letrozole versus Tamoxifen. *J. Clin. Oncol.*, 2003, vol. 21 (10), pp. 1967-1972.
121. Fehm T., Maimonis P., Weitz S., Teramoto Y., Katalinic A., Jäger W. Influence of circulating c-erbB-2 serum protein on response to adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1997, vol. 43 (1), pp. 87-95.
122. Colomer R., Montero S., Lluch A., Ojeda B., Barnadas A., Casado A., Massuti B., Cortes-Funes H., Lloveras B. Circulating HER2 extracellular domain and resistance to chemotherapy in advanced breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2000, vol. 6 (6), pp. 2356-2362.
123. Luftner D., Henschke P., Flath B., Akrivakis C., Schnabel S., Prinz B., Geppert R., Wernecke K.D., Possinger K. Serum HER-2/neu as a prediction and monitoring parameter in a phase II study with weekly paclitaxel in metastatic breast cancer. *Anticancer Res.*, 2004, vol. 24 (2B), pp. 895-906.
124. Muller V., Witzel I., Luck H.J., Kohler G., von Minckwitz G., Mobus V., Sattler D., Wilczak W., Loning T., Janicke F., Pantel K., Thomssen C. Prognostic and predictive impact of the HER-2/neu extracellular domain (ECD) in the serum of patients treated with chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2004, vol. 86 (1), pp. 9-18.
125. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 344 (11), pp. 783-792.

126. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2014, vol. 138 (2), pp. 241-256.
127. Brunelli M., Manfrin E., Martignoni G., Bersani S., Remo A., Reghellin D., Chilosi M., Bonetti F. HER-2/neu assessment in breast cancer using the original FDA and new ASCO/CAP guideline recommendations: impact on selecting patients for herceptin therapy. *Am. J. Clin. Pathol*., 2008, vol. 129 (6), pp. 907-911.
128. Dnistrian A.M., Schwartz M.K., Schwartz D.C., Ghani F., Kish L. Significance of serum HER-2/neu oncoprotein, CA 15-3 and CEA in the clinical evaluation of metastatic breast cancer. *J. Clin. Ligand. Assay*, 2003, vol. 25, pp. 215-220.
129. Hoopmann M., Neumann R, Tanasale T, Schondorf T. HER-2/neu determination in blood plasma of patients with HER-2/neu overexpressing metastasized breast cancer: a longitudinal study. *Anticancer Res.*, 2003, vol. 23 (2A), pp. 1031-1034.
130. Nahta R., Shabaya S., Ozbay T., Rowe D.L. Personalizing HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer beyond HER2 status: what we have learned from clinical specimens. *Curr. Pharmacogenomics Person. Med.*, 2009, vol. 7 (4), pp. 263-274.
131. Spector N.L., Blackwell K.L. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27 (34), pp. 5838-5847.
132. Lee C.K., Davies L., Gebski V.J., Lord S.J., Di Leo A., Johnston S., Geyer C. Jr., Cameron D., Press M.F., Ellis C., Loi S., Marschner I., Simes J., de Souza P. Serum Human Epidermal Growth Factor 2 Extracellular Domain as a Predictive Biomarker for Lapatinib Treatment Efficacy in Patients With Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2016, vol. 34 (9), pp. 936-944.
133. Lennon C., Barton L., Banken L., Marty M., Baselga J., Leyland-Jones B. Utility of serum HER2 extracellular domain assessment in clinical decision making: pooled analysis off our trials of Trastuzumab in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27 (10), pp. 1685-1693.
134. Leary A.F., Hanna W.M., van de Vijver M.J., Penault-Llorca F., Rüschoff J., Osamura R.Y., Bilous M., Dowsett M. Value and limitations of measuring HER-2 extracellular domain in the serum of breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27 (10), pp. 1694-1705.
135. Leyland-Jones B., Smith B.R. Serum HER2 testing in patients with HER2-positive breast cancer: the death knell tolls. *Lancet Oncol*., 2011, vol. 12 (3), pp. 286-295.
136. Harris L., Fritsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M.R., Hayes D.F., Bast R.C. Jr. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 25 (33), pp. 5287-5312.

Received 21 July 2016

Kushlinskiy Nikolay Evgenevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Correspondent-Member of Russian Academy of Medical Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Gershtein Elena Sergeevna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Leading Scientific Worker of Laboratory of Clinical Biochemistry, e-mail: esgershtein@gmail.com

Ovchinnikova Larisa Konstantinovna, Moscow Regional Oncologic Dispensary, Balashikha, Moscow oblast, Russian Federation, Candidate of Medicine, Head of Mammary Gland Tumours Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Ognerubov Nikolay Alekseevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Candidate of Jurisprudence, Professor, Head of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department, Honored Worker of Higher School of Russian Federation, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Информация для цитирования:

Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Овчинникова Л.К., Огнерубов Н.А. Растворимый внеклеточный домен рецептора HER2/neu при раке молочной железы // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2016. Т. 21. Вып. 6. С. 2177-2194. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2177-2194

Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Ovchinnikova L.K., Ognerubov N.A. Rastvorimyy vnekletochnyy domen retseptora HER2/neu pri rake molochnoy zhelezy [A soluble extracellular domain of the receptor HER2/neu in breast cancer patients]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki – Tambov University Review. Series: Natural and Technical Sciences*, 2016, vol. 21, no. 6, pp. 2177-2194. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2177-2194 (In Russian).