

О.А. Суховерша
В.А. Коссе

Дніпропетровська державна
медична академія, обласний
онкоторакальний центр,
Дніпропетровськ, Україна

ЕКСПРЕСІЯ HER2/NEU ПРИ НЕДРІБНОКЛІТИННОМУ РАКУ ЛЕГЕНІ ТА ЇЇ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Ключові слова:

недрібноклітинний рак легені,
Her2/neu, хіміорезистентність,
фактори прогнозу.

Резюме. Узагальнені літературні дані та результати власних досліджень ролі Her2/neu у молекулярно-біологічній характеристиці недрібноклітинного раку легені (НДРЛ). Визначено, що оверекспресія Her2/neu може бути маркером хіміорезистентності та негативним прогностичним фактором для НДРЛ.

Експресія Her2/neu при НДРЛ. Канцерогенез — багатоступінчатий процес накопичення мутацій та інших генетичних змін, що викликають порушення ключових функцій клітини, таких як регуляція проліферації та диференціювання, апоптозу, морфогенетичних реакцій. Основну роль у канцерогенезі відіграють, з одного боку, протоонкогени та онкогени, з іншого, — пухлинні супресори та мутаторні гени. Одним з найбільш вивчених є сімейство онкогенів *erbB* (*HER*), що часто експресовані при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ) [1–5]. Ці онкогени кодують утворення тирозинкіназних рецепторів, які відіграють основну роль у автокринній регуляції росту при НДРЛ [6–8]. У склад сімейства входять 4 рецептори: ERBB1 (Her1), ERBB2 (Her2/neu), ERBB3 (Her3), і ERBB4 (Her4), перші 2 з яких вважають найважливішими.

Механізм експресії Her2/neu при НДРЛ має свої особливості, насамперед порівняно з добре дослідженим при раку молочної залози (РМЗ). У більшості випадків РМЗ, експресія Her2/neu виникає внаслідок ампліфікації гена, а при НДРЛ — найчастіше внаслідок збільшення кількості копій за рахунок дуплікації хромосом та полісомії. [5, 6, 9, 10]. Her2/neu задіяний у рухомості клітин, адгезії, інвазії, ангиогенезі, а також у регуляції, диференціації та проліферації епітелію [11–13]. Оверекспресія Her2/neu у пухлині супроводжується різким зниженням апоптозу, що може бути одним з механізмів хіміорезистентності. При вивченні дрібноклітинного раку легені не виявлено ні ампліфікації гена *HER2/neu*, ні гіперекспресії онкопротеїну Her2/neu, на основі чого можна зробити висновок про принципові відмінності у канцерогенезі цих форм раку легені [14].

Методи визначення експресії *Her2/neu* ґрунтуються на визначенні змін: на геномному рівні — за збільшенням кількості копій мРНК (ампліфікації гена) — FISH-метод (fluorescence *in situ* hybridization), CISH-метод (chromogenic *in situ* hybridization), PCR-метод (polymerase chain reaction), MLPA-метод (multiplex ligatable probe amplification); на білковому рівні — за надлишковою експресією білка на мембрані або/і у цитоплазмі клітини — імуногістохіміч-

ний (ІГХ) або FACS-метод (fluorescence activated cell sorting) та за виявленням у сироватці крові білка p105, асоційованого з Her2/neu ELISA-методом (enzyme-linked immunosorption assay).

Остаточна проблема методології вивчення Her2/neu-статусу при НДРЛ не вирішена. У наукових дослідженнях експресію Her2/neu переважно визначають за ампліфікацією гена FISH-методом достатньо точним, однак технічно складним і важким для інтерпретації. У клініці найчастіше застосовують більш прості ІГХ методи, що одночасно недостатньо стандартизовані, це нерідко призводить до значних розбіжностей у результатах визначення ампліфікації гена та надлишкової експресії білка в одній і тій самій пухлині. Перспективним є комплексний підхід до цієї проблеми: на першому етапі вивчення експресії Her2/neu необхідно проводити двома методами — ІГХ та FISH. У випадку виявлення розбіжностей у результатах доцільно дослідити матеріал методом PCR [5, 17].

За літературними даними частота гіперекспресії Her2/neu^{2+/3+} при НДРЛ коливається у широких межах (від 4 до 54%), хоч у більшості досліджень її реєструють у 15–25% випадків [1, 2, 10, 15, 16, 18]. Такі розбіжності зумовлені не тільки недоліками стратифікації клінічних груп, а й відмінностями методів оцінки експресії.

При застосуванні ІГХ-методу F.R. Hirsch та співавтори [19] виявили гіперекспресію Her2/neu у 38 (16%) з 238 обстежених хворих з НДРЛ, причому гіперекспресію 3+ — лише у 4%. Схожі результати отримали А.-Р. Meert та співавтори [20], які за результатами аналізу операційного матеріалу 106 хворих з НДРЛ встановили гіперекспресію Her2/neu у 22% випадків (3+ — у 4%), ампліфікацію гена — у 6%, анеуплоїдність — у 55%. Зареєстрували співпадіння результатів ІГХ та FISH у 97 пацієнтів: у 2% даними обох методів підтверджено наявність експресії та ампліфікації, у 73% — показники негативні, у 25% випадків результати різнились (22% — хибнопозитивні та 3% — хибнонегативні за даними ІГХ). У цілому не виявлено кореляції між оверекспресією онкопротеїну та ампліфікацією гена. Автори пропонують ІГХ-метод як перший скринінго-

вий тест [20]. D. Tap та співавтори [10] вивчали різними методами 131 зразок НДРЛ I–III стадії та 34 випадки непухлинних захворювань легень. Гіперекспресія Her2/neu виявлена у 25 випадках НДРЛ (19%) і відсутня у групі непухлинних захворювань. Автори відзначають кореляцію між оверекспресією онкопротеїну Her2/neu, підтвердженою ІГХ-методом, та ампліфікацією онкогена, визначеною методом FISH ($r = 0,83$, $p < 0,001$). При застосуванні методу FACS, P.A. Vunn та співавтори [5] виявили гіперекспресію Her2/neu у 2 (9%) з 22 пацієнтів, а при ІГХ дослідженні — у 6 з 19 НДРЛ (26% — 2+; 5% — 3+). Аналогічні дані (30% — гіперекспресія) наведені у дослідженні ECOG 2598 [18]. Згідно з результатами власних досліджень операційних зразків 48 пацієнтів з місцевопоширеними формами НДРЛ методом ІГХ, гіперекспресія Her2/neu виявлена у 27,1% випадків [21].

Невирішеним є питання залежності експресії Her2/neu від стадії захворювання [10, 22]. За даними вивчення операційних препаратів 97 хворих з НДРЛ A.-P. Meert та співавторами [20] не виявлено жодної кореляції між показником гіперекспресії Her2/neu та стадією захворювання (при I стадії — 22%, при II — 23%, при III — 20%). Згодні з цією точкою зору G. Selvaggi та співавтори [22], які виявили гіперекспресію Her2/neu у 17% при I стадії НДРЛ, у 24% — при II, у 10% — при IIIA, причому різниця недовірна. Протилежної думки інші автори. I.F. Togo та співавтори [23] відзначили достовірну кореляцію між наявністю гіперекспресії Her2/neu та метастатичним ураженням бронхопульмональних та межистінних лімфатичних вузлів (МЛВ). За нашими матеріалами наявність оверекспресії Her2/neu поєднується з більшою розповсюдженістю захворювання. Так, у групі Her2/neu-позитивних пацієнтів з місцевопоширеним НДРЛ у 50% виявляли масивне медіастинальне метастазування (T3-4N2-4), а серед негативних — лише 37,1% [21].

Не існує єдності щодо рівня експресії Her2/neu при НДРЛ окремих гістотипів, хоча більшість дослідників вважає її притаманною насамперед аденогенному раку (АК) [2, 10, 16, 24–28]. Так, згідно з даними F.R. Hirsch та співавторів [19] оверекспресія Her2/neu виявлена у випадку АК — у 35%, крупноклітинного раку (КР) — у 20%, плоскоклітинного раку (ПР) — лише у 1%. A.-P. Meert та співавтори [20] встановили гіперекспресію Her2/neu у 31% пацієнтів з АК і у 15% — ПР. Згідно з результатами D. Tap та співавторів оверекспресія Her2/neu більш притаманна при АК (23%), ніж при ПР (9%, $p = 0,04$) [10]. За даними T. Verghmans та співавторів [29], гіперекспресія Her2/neu більш властива при ПР (39,6%), ніж при АК (7,8%). При вивченні експресії Her2/neu методом FACS не виявлено достовірної різниці між гістотипами НДРЛ; найвищий рівень експресії характерний для АК — середній MFI 6,8, для КР — 3,4 і ПР — 3,1 [5]. При аналізі власних даних також не встановлено достовірних від-

мінностей у показниках гіперекспресії Her2/neu між основними гістотипами НДРЛ (ПР — 29,1, АК — 25%) [21]. Her2/neu при НДРЛ частіше відзначають у низькодиференційованих і активно проліферуючих новоутвореннях, у пухлинах з некрозами [10, 30]. За результатами низьку ступінь диференціювання визначали у 81,8% Her2/neu-позитивних пухлин і лише у 30% Her2/neu-негативних [21].

У літературі відзначають відсутність залежності гіперекспресії Her2/neu від віку хворого та від наявності звички до куріння; водночас цей показник вважають більш характерним для жінок [10, 31, 32]. Згідно з даними серед чоловіків оверекспресію Her2/neu відзначали у 24,4%, а серед жінок — 42,8% [21].

Практично не вивчено питання про можливий вплив хіміотерапії (ХТ) на експресію Her2/neu при НДРЛ. K. Junker та співавтори [24] у рамках рандомізованого дослідження III фази з вивчення індукційної ХТ у хворих з НДРЛ проаналізували динаміку експресії Her2/neu у зразках місцевопоширених пухлин до і після ХТ. У випадку оверекспресії 2+/3+ за даними ІГХ-методу зразки додатково вивчали методом FISH. До ХТ експресію Her2/neu у 8 (7,6%) з 105 пухлин оцінювали як 1+, у 8 (7,6%) — як 2+, у жодному випадку не виявлено експресії 3+. У 5 (4,8%) з 8 випадків 2+ підтверджено наявність ампліфікації гена HER2/neu. Після ХТ відзначено підвищення експресії Her2/neu; її виявлено у 13 (29,5%) з 44 операційних зразків: у 7 (15,9%) випадках — 1+, у 5 (11,3%) — 2+, в 1 (2,3%) — 3+. У 2 (4,5%) пацієнтів виявлена ампліфікація гена HER2/neu. Автори вважають, що ця динаміка експресії онкопротеїну може бути зумовлена як особливостями стратифікації груп пацієнтів перед ХТ, так і підвищенням хіміорезистентності у пухлинах під впливом ХТ. Згідно з даними не відзначено достовірного впливу індукційної ХТ на рівень експресії Her2/neu, за виключенням випадків ПР, коли зареєстровано його зниження [21, 33].

Прогностичне значення експресії Her2/neu.

На сьогодні гіперекспресію рецепторів ростових факторів надродина EGF (EGFR, Her2/neu) для багатьох злоякісних пухлин (молочної залози, легені, яєчника, передміхурової залози, шлунково-кишкового тракту, ПР голови і шиї, гліом) асоціюють насамперед з поширеністю процесу та негативним прогнозом. Перші свідчення цього отримані у хворих на рак яєчника, які одержали ад'ювантну ХТ за програмою «цисплатин + циклофосфамід». Відзначено, що підвищення експресії Her2/neu є ознакою не тільки негативного прогнозу, але й резистентності до ХТ у звичайних дозах. Так, час до прогресування захворювання у випадку гіперекспресії Her2/neu зменшувався з 26 до 17 міс, а 5-річна виживаність — з 32 до 10% [34]. Пізніше визначено, що і у хворих на РМЗ гіперекспресія Her2/neu є негативним прогностичним маркером та ознакою підвищеного ризику рецидиву

захворювання, хіміо- та гормонорезистентності [30, 34–37].

Більшість онкологів вважає, що оверекспресія Her2/neu при НДРЛ також корелює з генералізацією хвороби, високим метастатичним потенціалом та низькою виживаністю [1–4, 10, 16, 23, 29, 32, 38–42]. Такі висновки отримали А.-Р. Meert та співавтори у нещодавно проведеному [43] мета-аналізі за участю 4500 хворих з НДРЛ. Це твердження справедливе як для локальних, так і поширених форм захворювання, а також у випадках проведення спеціального лікування.

S. Verma та співавтори [44] проаналізували результати ХТ 56 хворих з метастатичними формами НДРЛ, у 7 з яких підтверджена оверекспресія Her2/neu. Автори відзначили достовірну різницю між групою хворих з гіперекспресією Her2/neu і пацієнтами без такої: середній час до прогресування захворювання становив 3,8 і 5,1 міс відповідно, а медіана виживаності (МВ) — 5,1 та 9,4 міс. Гіперекспресія Her2/neu також асоціюється з короткою тривалістю безрецидивного періоду і може бути незалежним негативним прогностичним фактором для радикально оперованих хворих з НДРЛ [1, 25–29, 41, 45]. G. Selvaggi та співавтори вивчали прогностичну цінність експресії Her2/neu у 120 радикально оперованих пацієнтів з НДРЛ, серед яких у 21 виявлена експресія онкопротеїну. Показники виживаності у Her2/neu-позитивних пацієнтів достовірно гірші: МВ становила 85 проти 179 тиж відповідно, а 5-річна виживаність — 6 і 43% [22]. Існують дані щодо особливої прогностичної цінності експресії Her2/neu для аденогенного раку легені. J.A. Kern та співавтори [40] встановили, що МВ для радикально оперованих хворих з АК легені становила 188,5 тиж у випадку відсутності експресії Her2/neu і лише 83 тиж — для пацієнтів з її наявністю. Згідно з даними, отриманими на основі аналізу результатів комплексного радикального лікування 45 хворих з IIIA стадією НДРЛ, підтверджено негативну прогностичну значимість гіперекспресії Her2/neu: МВ у Her2/neu-позитивних пацієнтів становила 29,3 міс, а у Her2/neu-негативних — 39,2 міс ($p < 0,05$) [46].

Численними дослідженнями відзначено, що найнижчі показники виживаності мають хворі з гіперекспресією Her2/neu^{2+/3+} та ампліфікацією гена [10, 28, 29, 47]. У зв'язку з цим Р.А. Vunn та співавтори [17] пропонують як більш точний негативний прогностичний фактор для НДРЛ розглядати кореляційний індекс співвідношення експресії онкобілка Her2/neu та експресії гена HER2/neu. Одночасно деякі автори вважають, що найвищу агресивність і поганий прогноз НДРЛ має у випадку коекспресії Her2/neu і EGFR, оскільки EGF-Her2 гетеродимеризація асоціюється з більш сильним та стійким проліферативним сигналом, ніж у EGFR гомодимера [48–50]. Клінічним підтвердженням даного положення є дослідження G. Cox та співавторів, проведене на зразках пухлин 168 радикально оперованих

пацієнтів з I–IIIA стадією НДРЛ, у якому автори роблять висновок відносно значимості одночасної гіперекспресії Her2/neu і EGFR як негативного фактора прогнозу і ознаки підвищеного ризику ранніх рецидивів [51].

З точки зору Н. Nan та співавторів, найгіршим прогностичним фактором серед комбінацій різних молекулярних маркерів для радикально оперованих хворих НДРЛ є поєднання гіперекспресії Her2/neu та мутації p53. При цьому 3-річна виживаність для цієї категорії пацієнтів становила лише 20%, у той час як для негативних у відношенні даних маркерів випадках аналогічний показник був 80% ($p = 0,0003$). Проведений мультіваріантний аналіз підтвердив достовірне негативне прогностичне значення гіперекспресії Her2/neu та tp53, що стало для авторів основою рекомендацій проведення ад'ювантної терапії у даних випадках [27].

Експресія Her2/neu і хіміорезистентність пухлин. Загально визнане припущення, що гіперекспресія Her2/neu є маркером хіміорезистентності [10, 15, 24, 29, 41, 49, 51]. Результатами експериментальних досліджень встановлено, що оверекспресія Her2/neu асоціюється з хіміорезистентністю до великої кількості препаратів, що підтвердилось і у клініці [2, 18, 52–54].

За даними С.Д. Archer та співавторів одним з пояснень зниження ефективності ХТ при РМЗ у випадку гіперекспресії Her2/neu може бути зниження апоптозу [55]. Так, через 24 год після введення хіміопрепарату підвищення апоптичного індексу у Her2/neu-негативних пухлинах становило 245%, а у Her2/neu-позитивних — лише 34,0%. К. Junker та співавтори у рамках рандомізованого дослідження III фази з вивчення індукційної ХТ у 44 хворих з НДРЛ дослідили експресію Her2/neu у первинних пухлинах і метастазах у МЛВ [24]. У жодного пацієнта з гіперекспресією Her2/neu або ампліфікацією гена не виявлено ознак тотального або субтотального хіміотерапевтичного пошкодження пухлинної тканини, що свідчить про наявність хіміорезистентності та необхідність селекції хворих, яким призначають ХТ. Аналогічні висновки отримані у наших дослідженнях ефективності індукційної ХТ у хворих з IIIA стадією НДРЛ [21, 46]. У випадку гіперекспресії Her2/neu пухлини практично не реагували на ХТ: об'єм життєздатної паренхіми залишався стабільним — 41,3 і 38,0% ($p > 0,005$), у той час як за відсутності експресії Her2/neu даний показник знижувався з 54,0 до 27,6% ($p < 0,005$). Відзначено, що поєднання гіперекспресії Her2/neu та мутації p53 може слугувати маркером хіміорезистентності для НДРЛ. Також теоретично обгрунтовано та клінічно випробувано схему цитокінохіміотерапії із застосуванням вінорелбіну, рекомбінантного інтерферону альфа-2b та еноксапарину для лікування при хіміорезистентном НДРЛ.

Згідно з іншими даними зв'язок між гіперекспресією Her2/neu та хіміорезистентністю не під-

тверджується. Так, J.F. Morege та співавтори провели ретроспективний аналіз даних фібробронхоскопії 50 хворих з розповсюдженим НДРЛ з експресією Her2/neu [56]. При цьому середній рівень об'єктивної відповіді на ХТ становив 26%, не виявлено ознак кореляції між Her2/neu-статусом і хіміорезистентністю. Схожі висновки отримані К. Matsuyama та співавторами за результатами вивчення 85 операційних препаратів НДРЛ (36 позитивних та 49 негативних за експресією Her2/neu) [57]. Вони встановили, що даний фактор є негативним прогностичним, однак не підтвердили кореляції з хіміорезистентністю у хворих, пояснюючи негативні результати лише гіршим прогнозом у цієї групи пацієнтів.

Таким чином, враховуючи значну роль Her2/neu у канцерогенезі НДРЛ, існуючі дані про негативний прогностичний характер його гіперекспресії та відношення до хіміорезистентності пухлин, а також перспективи терапії молекулярної дії, актуальним є продовження досліджень у цьому напрямку. Розглянуті результати експериментальних та клінічних досліджень дозволяють зробити наступні висновки.

ВИСНОВКИ

1. Онкогени сімейства *erbB* (*HER*) відіграють важливу роль у канцерогенезі НДРЛ. Гіперекспресію онкопротеїну Her2/neu відзначають у 15–25% при НДРЛ, частіше у жінок; вона не залежить від віку хворого та паління.

2. Пухлини з гіперекспресією Her2/neu у більшості випадків мають поширений характер і низький ступінь диференціювання. Остаточно не встановлена залежність між гістотипом пухлини та гіперекспресією Her2/neu.

3. Наявність підвищеної експресії Her2/neu корелює з хіміорезистентністю пухлин та є негативним прогностичним маркером. Хворі з Her2/neu-позитивними пухлинами мають гірші показники резектабельності, тривалості безрецидивного періоду і виживаності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kern JA, Slebos RJ, Top B, *et al.* C-erb-2 expression and codon 12 K-ras mutations both predict shortened survival for patients with pulmonary adenocarcinomas. *J Clin Invest* 1994; **93**: 516–20.
2. Yu D, Wang SS, Dulski KM. C-erbB-2/neu overexpression enhances metastatic potential of human lung cancer cells by induction of metastasis-associated properties. *Cancer Res* 1994; **54**: 3260–6.
3. Schneider PM, Praeuer HW, Sroeltzing O, *et al.* Multiple molecular marker testing (p53, c-Ki-ras, c-erbB-2) improves estimation of prognosis in potentially curable resected non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000; **83**: 473–9.
4. Langer C, Adak S, Thor A, Johnson D. Phase II Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pilot study of paclitaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2/neu-advanced NSCLC: preliminary analysis. *Lung Cancer* 2000; **29** (Suppl 2): S142.
5. Bunn PA, Helfrich B, Soriano AF, *et al.* Expression of Her-2/neu in Human Lung Cancer Cell Lines by Immunohistochemistry and Fluorescence in Situ Hybridization

and its Relationship to in Vitro Cytotoxicity by Trastuzumab and Chemotherapeutic Agents. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 3239–50.

6. Lonardo F, DiMarco E, King CR, *et al.* The normal erbB-2 product is an atypical receptor-like tyrosine kinase with constitutive activity in the absence of ligand. *New Biol* 1990; **2**: 992–1003.

7. Beerli RR, Hynes NE. Epidermal growth factor-related peptides activate distinct subsets of ErbB receptors and differ in their biological activities. *J Biol Chem* 1996; **271**: 6071–6.

8. Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, Yarden Y. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. *Adv Cancer Res* 2000; **77**: 25–79.

9. Harbeck N, Ross JS, Yurdeven S, *et al.* HER2 gene amplification by fluorescence *in situ* hybridization allows risk group assessment in node negative breast cancer. *Int J Oncol* 1999; **14**: 663–71.

10. Tan D, Deeb G, Wang J, *et al.* HER-2/neu protein expression and gene alteration in stage I–IIIA non-small cell lung cancer: A study of 140 cases using a combination of high throughput tissue microarray, immunohistochemistry, and fluorescent *in situ* hybridization. *Diagn Mol Pathol* 2003; **12**: 201–11.

11. Moghal N, Sternberg PW. Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF-receptor. *Current Opinion on Cell Biology* 1999; **11**: 190–6.

12. Zhou BP, Li Y, Hung MC. HER-2/Neu signaling and therapeutic approaches in breast cancer. *Breast Dis* 2002; **15**: 13–24.

13. Montgomery RB. Endogenous anti-HER2 antibodies block HER2 phosphorylation and signaling through extracellular signal-regulated kinase. *Cancer Res* 2005; **65** (2): 650–6.

14. Giltane J, Tomita M, Rimm D, *et al.* Quantitative analysis of Her-2/neu expression in a small cell lung carcinoma (SCLC) tissue microarray. *Lung Cancer* 2005; **49** (Suppl 2): S125.

15. Schneider PM, Praeuer HW, Sroeltzing O, *et al.* Multiple molecular marker testing (p53, c-Ki-ras, c-erbB-2) improves estimation of prognosis in potentially curable resected non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000; **83**: 473–9.

16. Scheurle D, Jahanzeb M, Aronsohn RS, *et al.* HER-2/neu expression in archival non-small cell lung carcinoma using FDA-approved Hercep test. *Anticancer Res* 2000; **20**: 2091–6.

17. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, *et al.* Comparison of Fluorescence *in situ* hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of HER-2/neu in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999a; **17**: 1974–82.

18. Langer CJ, Stephenson P, Thor A, *et al.* Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group Study 2598. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 1180–7.

19. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Franklin WA, *et al.* Evaluation of HER-2/neu gene amplification and protein expression in non-small cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 2002; **86**: 1449–56.

20. Meert A-P, Martin B, Verdebout JM, *et al.* A comparison between 2 techniques (immunohistochemistry (IHC) and fluorescence *in situ* hybridisation (FISH)) for her-2/neu detection in lung cancer. *Eur Respir J* 2003; **22** (Suppl): 45, 361s.

21. Суховерша ОА. Комплексне лікування хворих на хіміорезистентний недрібноклітинний рак легені з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей пухлини. *Онкологія* 2006; **8** (3): 1–6.

22. Selvaggi G, Novello S, Ferrari G, *et al.* Long-term effect of HER-2/neu expression on survival of stage I–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) patients radically resected. *Lung Cancer* 2000; **29** (1): 184.

23. Toro IF, Metze K, Mussi RK, *et al.* Lung cancer surgery and prognostic factors: c-erb-2, Ki-67 and β -Hcg. *Eur Respir J* 2003; **22** (Suppl 45): S212.

24. Junker K, Stachetki U, Langner K, *et al.* Does HER-2/neu oncoprotein expression predict resistance to neoadjuvant therapy in locally advanced non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2003; **41** (Suppl 2): 253.

25. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, *et al.* Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: Perspectives for targeted therapies. *Lung Cancer* 2003; **41** (Suppl 1): S29–S42.

26. Nakamura H, Saji H, Ogata A, *et al.* Correlation between encoded protein overexpression and copy number of the HER2 gene with survival in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2003; **103**: 61–6.

27. Han H, Landreneau RJ, Santucci TS, *et al.* Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu, and bcl-2 in stage I nonsmall-cell lung cancer. *Hum Pathol* 2002; **33**: 105–10.

28. Rosell R. Toward Customized Trastuzumab in HER-2/neu-Overexpressing Non-Small-Cell. *Lung Cancer* 2004; **22** (7): 1171–3.

29. Berghmans T, Meert A-P, Martin B, *et al.* Prognostic role of epidermal growth factor receptor in stage III nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2005; **25**: 329–35.

30. Лукашина МИ, Глухова ЕИ, Жукова ЛГ и др. Экспрессия Her2/neu, Ki-67 и плоидность при раке молочной железы. *Архив патол* 2003; **5**: 25–9.

31. Yumuk P, Turhal N, Ahiskali R, *et al.* P53 or Her2/neu as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with paclitaxel. *Lung Cancer* 2005; **49** (Suppl 2): S151.

32. Meert A-P, Martin B, Verdebout J-M, *et al.* Her-2/neu expression in lung cancer: comparison between immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Lung Cancer* 2003; **41** (Suppl 2): 126.

33. Sukhoversha OA, Lizogubov VV. Her2/neu expression in advanced Non Small Cell Lung Carcinomas. *Eur Respir J* 2004; **24**: S590.

34. Личиницер МИ, Степанова ЕВ, Перевошиков АА, Яншин АА. Избыточная экспрессия Her2/neu и новые возможности герцептина. <http://www.mediasphera.aha.ru/mjmp/2000/9/R9-oocon.html>.

35. Esteva FJ, Pusztai L, Symmans WF, *et al.* Clinical relevance of Her-2 amplification and overexpression in human cancers. *Ref Gynecol Obstet* 2000; **7**: 267–76.

36. Sun JM, Han W, Kim DW, *et al.* Clinical relevance of Her-2 expression in node-negative breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; **23**: 598.

37. Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, *et al.* Overexpression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1999; **3**: 168–71.

38. Harpole DH, Marks JR, Richards WG, *et al.* Localized adenocarcinoma of the lung: oncogene expression of erbB-2 and p53 in 150 patients. *Clin Cancer Res* 1995; **1**: 659–64.

39. Hsieh CC, Chow KC, Fahn HJ, *et al.* Prognostic significance of HER-2/neu overexpression in stage I adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1998; **66**: 1159–63.

40. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, *et al.* p185neu expression in human lung carcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990; **50**: 5184–91.

41. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Thorax* 2003; **58**: 892–900.

42. Ilievska BT, Petrusavska GR, Atanasova SA, *et al.* HER-2/neu overexpression in patients with lung carcinoma. *Eur Respir J* 2003; **22** (Suppl 45): S250.

43. Meert A-P, Martin B, Paesmans M, *et al.* The role of HER-2/neu expression on the survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2003; **89**: 959–65.

44. Verma S, Butts CA, Au HJ, *et al.* Incidence of Her-2/ in advanced non-small cell lung cancer and response to platinum based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Onc* 2001; **20**: 347a.

45. Korrapati V, Gaffney M, Larsson LG, *et al.* Effect of HER2/ expression on survival in early stage non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: 480a.

46. Sukhoversha OA, Lizogubov VV, Kosse VA. Prognostic value of Her2/neu in stage IIIA Non Small Cell Lung Cancer. *Eur Respir J* 2006; **28** (50): S770.

47. Hirsch FR, Varella-Garcia M, McCoy J, *et al.* Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioloalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; **23** (28): 6838–45.

48. Johnson DH, Arteaga CL. Gefitinib in recurrent non-small cell lung cancer: An IDEAL trial? *J Clin Oncol* 2003; **21**: 2227–9.

49. Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, *et al.* Epidermal growth factor receptor and HER2/neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Canc Res* 2001; **7**: 1850–5.

50. Yarden Y, Slivkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; **2**: 127–37.

51. Cox G, Jones JL, Andi A, *et al.* A biological staging model for operable nonsmall cell lung cancer. *Thorax* 2001; **56**: 561–6.

52. Tsai CM, Chang KT, Perng RP, *et al.* Correlation of intrinsic chemoresistance of nonsmall-cell lung cancer cell lines with Her-2/ gene expression but not with ras gene mutations. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 857–901.

53. Rosell R, Scagliotti G, Danenberg KD, *et al.* Transcripts in pretreatment biopsies from a three-arm randomized trial in metastatic non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 2003; **22**: 3548–53.

54. Zhang L, Hung MC. Sensitization of HER-2/neu-overexpressing non-small cell lung cancer cells to chemotherapeutic drugs by tyrosine kinase inhibitor emodin. *Oncogene* 1996; **12** (3): 571–6.

55. Archer CD, Ellis PA, Dowsett M, Smith IE. C-erbB2 positivity correlates with poor apoptotic response to chemotherapy in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; **50**: 237.

56. Morere JF, Kambouchner M, Paillet MC, *et al.* HER-2 status and response to chemotherapy in non small lung cancer. *Lung Cancer* 2000; **29** (1): 203.

57. Matsuyama K, Oura S, Yoshimasu T, *et al.* The relationship between HER2/neu expression and drug resistance for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; **29** (1): 13.

THE HER2/NEU EXPRESSION IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER: PROGNOSTIC VALUE

O.A. Sukhoversha, V.A. Kosse

Summary. *The paper summarizes literature and own findings dealing with the role of Her2/neu in the molecular biological pattern of non-small cell lung cancer (NSCLC). It is concluded that its overexpression may serve as a chemoresistance marker and negative prognostic factor for NSCLC.*

Key Words: non-small cell lung cancer, Her2/neu, chemoresistance, prognostic factors.

Адреса для листування:

Суховерша О.А.

49102, Дніпропетровськ, вул. Ближня, 31

Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4
sukhoversha@ukr.net