

© ВОЛКОВА Л.В., ПАШОВ А. И., РАЧКОВСКАЯ В.В., ОЛСУФЬЕВА А.В.

УДК 618.19-006.55

DOI: 10.20333/25000136-2024-3-63-68

FISH-исследование рака молочной железы с неопределенным (ИГХ 2+) HER 2 – статусом

Л.В. Волкова¹, А. И. Пашов², В.В. Рачковская², А.В. Олсуфьева¹¹Московский финансово-промышленный университет «Синергия», медицинский факультет, кафедра медико-биологических дисциплин, Москва 125190, Российская Федерация²Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Высшая школа медицины, Калининград 236006, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить результаты FISH-исследования HER2 - статуса с оценкой согласно рекомендациям ASCO/CAP (2018), выявлением случаев полисомии и моносомии по 17 хромосоме, характеристикой клинико-морфологических особенностей рака молочной железы у пациентов Калининградской области.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование выборки, состоящей из 77 женщин Калининградской области с неопределенным HER 2+ статусом рака молочной железы (РМЖ) по данным лаборатории иммуногистохимической и патологоанатомической диагностики БФУ им. И. Канта. Для оценки амплификации гена ERBB2 выполнено FISH-исследование с определением количества флуоресцентных сигналов с центромеры 17 хромосомы, HER2 и соотношения HER2/CEP17. Результаты оценивали согласно рекомендациям ASCO/CAP (2018) с определением моносомии 17 (число копий CEP17 <1,5 на ядро), нормального статуса по 17 хромосоме (CEP17 1,5 <3,0) и полисомии 17 (CEP17 ≥ 3,0).

Результаты. Установили, что в исследованной выборке возраст больных составил 54,9 ± 9,41 года, РМЖ соответствовал стадиям от T1N0M0 до T4N0-3M0-1 с преобладанием T2, в большинстве случаев диагностирована инвазивная неспецифицированная карцинома молочной железы Grade 2 (85,7 %), люминальный тип В РМЖ (93,5 %), показатели экспрессии эстрогенов составили 5,8 ± 2,06; прогестерона – 5,2 ± 2,74; Ki-67 – 40,6 ± 2,09 %. Результаты определения амплификации в случаях с неопределенным HER2- статусом методом FISH соответствовали данным литературы. Диагностированы случаи полисомии и моносомии по 17-й хромосоме (11,68 % и 9,09 %, соответственно), это указывает на возможные отличия в прогнозе, биологическом поведении опухоли и чувствительности к терапии. В подгруппах с полисомией и моносомией по 17 хромосоме выявлена гетерогенность по наличию амплификации гена HER2.

Заключение. Результаты указывают на необходимость применения FISH-исследования для оценки амплификации гена ERBB2 в РМЖ в совокупности с оценкой поли- и моносомии по 17 хромосоме, дальнейшее изучение клинико-морфологических особенностей случаев с анеусомией по 17 хромосоме имеет теоретическое и практическое значение для выявления предиктивных и прогностических факторов при РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимия, флуоресцентная гибридизация in situ, HER2+ статус, полисомия по 17-й хромосоме, моносомия по 17-й хромосоме.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Волкова ЛВ, Пашов АИ, Рачковская ВВ, Олсуфьева АВ. FISH-исследование рака молочной железы с неопределенным (ИГХ 2+) HER 2 – статусом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(3):63-68. DOI: 10.20333/25000136-2024-3-63-68

FISH investigation of breast cancer with undetermined (IHC 2+) HER2 – status

L.V. Volkova¹, A.I. Pashov², V.V. Rachkovskaya², A.V. Olsufieva¹¹Moscow Financial and Industrial University "Synergy", Faculty of Medicine, Department of Biomedical Disciplines, Moscow 125190, Russian Federation²Immanuel Kant Baltic Federal University, Higher School of Medicine, Kaliningrad 236006, Russian Federation

The aim of the research. To study the results of a FISH investigation of HER2 status with assessment according to ASCO/CAP (2018) recommendations, identification of cases of polysomy and monosomy of chromosome 17 and characterisation of the clinical and morphological features of breast cancer in patients in the Kaliningrad region.

Material and Methods. A retrospective study was conducted on group of 77 women from the Kaliningrad region with undetermined HER2 IHC score 2+ status of breast cancer (BC) using data of the laboratory of immunohistochemical and pathological diagnostics of the Immanuel Kant Baltic Federal University. To assess the amplification of the HER-2/neu gene, a FISH test was performed to determine the number of fluorescent signals from the centromere of chromosome 17, the HER2 gene and the HER2/CEP17 ratio. The results were assessed according to ASCO/CAP (2018) recommendations with the determination of monosomy 17 (CEP17 copy number < 1.5 per nucleus), normal chromosome 17 status (CEP17 1.5 < 3.0) and polysomy 17 (CEP17 ≥ 3.0).

Results. It has been found that the age of patients was 54.9 ± 9.41 years, breast cancer corresponded to stages from T1N0M0 to T4N0-3M0-1 with predominance of T2, in most cases invasive Grade 2 unspecified breast carcinoma of no special type was diagnosed (85.7%), luminal type B breast cancer (93.5%), oestrogen expression levels were 5.8 ± 2.06, progesterone – 5.2 ± 2.74, Ki-67 – 40.6 ± 2.09 %. The results of determining amplification in cases with undetermined HER2 IHC score 2+ status of breast cancer using the FISH method were consistent with literature data. Cases of polysomy and monosomy of chromosome 17 were diagnosed (11.68% and 9.09%, respectively), which indicates possible differences in prognosis, biological behaviour of the tumour and sensitivity to therapy. In the subgroups with polysomy and monosomy of chromosome 17, heterogeneity in the presence of amplification of the HER2 gene has been revealed.

Conclusion. The results indicate the need to use FISH test to assess the amplification of the ERBB2 gene in breast cancer in conjunction with the assessment of poly- and monosomy of chromosome 17; further study of the clinical and morphological features of cases with aneusomy of chromosome 17 has theoretical and practical significance for identifying predictive and prognostic factors in breast cancer.

Key words: breast cancer, immunohistochemistry, fluorescent in situ hybridisation, HER2+ status, polysomy of chromosome 17, monosomy of chromosome 17.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Volkova LV, Pashov AI, Rachkovskaya VV, Olsufieva AV. FISH investigation of breast cancer with undetermined (IHC 2+) HER2 – status. *Siberian Medical Review*. 2024;(3):63-68. DOI: 10.20333/25000136-2024-3-63-68

Введение

Верификация статуса рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) имеет важное прогностическое и предиктивное значение. Для этого, согласно современным стандартам диагностики, выполняются иммуногистохимическое и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-исследование) [1, 2, 3]. HER2 – это тирозинкиназный трансмембранный рецептор из семейства ERBB, играющий важную роль в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза [2]. Амплификация гена HER-2/neu и свехэкспрессия белка HER2, выявленные с помощью FISH-исследования и иммуногистохимического метода, является показанием для назначения таргетной терапии, ассоциирована с агрессивным биологическим поведением опухоли [4, 5, 6]. Амплификация/свехэкспрессия встречается в 25-30 % всех случаев РМЖ [7]. При тестировании с помощью FISH-исследования встречаются сложные и неопределенные случаи, «неклассические результаты», включающие полисомии и моносомии по 17 хромосоме, коампликации [1, 2, 3]. Моносомия и полисомия выявляются с помощью цитогенетических исследований и FISH-исследования, а в связи с тем, что полисомия 17 в неамплифицированных случаях наблюдалась чаще, чем в случаях с амплификацией (15 % против 10 %). M. Salido et al. (2005) предположили, что механизм ампликации гена ERBB2 не зависит от полисомии, тем не менее верификация полисомии хромосомы 17 может быть полезной при определении подгрупп пациентов с генетическими и клиническими различиями [7]. Согласно Y. Sun et. al. (2021) полисомия по 17 хромосоме при пороговом значении ≥ 3 копий CEP17 на клетку при РМЖ встречается с различной частотой, показатели распространенности опухолей с полисомией 17 варьировали от 3 % до 46 % по данным различных публикаций [8]. РМЖ с полисомией 17 в группе HER2 FISH являются гетерогенными, имеют разные патологические особенности и по-разному реагируют на неоадьювантную терапию [8]. В качестве «неклассических» результатов HER2 FISH рассматривали следующие: (1) «моносомия» (соотношение $\geq 2,0$; среднее значение HER2/клетка $< 4,0$); (2) «коампликация» (соотношение $< 2,0$; среднее значение HER2/клетка $\geq 6,0$); (3) «низкая амплификация» (соотношение $\geq 2,0$; среднее значение HER2/клетка 4,0–5,9), а также – гетерогенные случаи с кластеризацией HER2-положительных клеток [9]. В 2018 году экспертной группой Американского общества клинической онкологии (ASCO) / Колледжа Американских патологов (CAP) выпущены обновленные рекомендации по определению HER2 при РМЖ, уточняющие неопределенный HER2-статус с имму-

ногистохимической оценкой опухоли 2+ (ИГХ 2+), обновлен алгоритм HER2-исследования с использованием двухзондовой гибридизации *in situ* (ISH), введена новая интерпретация результатов этого исследования [2].

Интерпретация результатов FISH-исследований не всегда является простой задачей, а клинико-патологические особенности и реакция на адьювантную терапию при РМЖ с «неклассическими» вариантами тестирования, в том числе и с полисомией, с моносомией по 17 хромосоме, остаются недостаточно исследованными. В связи с этим изучение вариантов РМЖ на основе результатов иммуногистохимического тестирования и FISH-исследования с оценкой согласно обновленным рекомендациям ASCO/CAP (2018) для уточнения неопределенного HER2-статуса (ИГХ 2+), а также изучение хромосомной нестабильности – полисомии и моносомии по 17 хромосоме, анализ региональных характеристик РМЖ, представляют как практический, так и теоретический интерес.

Цель исследования

Изучить результаты FISH-исследования HER2 – статуса с оценкой согласно рекомендациям ASCO/CAP (2018), выявлением случаев полисомии и моносомии по 17 хромосоме, характеристикой клинико-морфологических особенностей РМЖ у пациенток Калининградской области.

Материал и методы

Исследованная выборка включала 77 случаев РМЖ у женщин Калининградской области с неопределенным HER2 – статусом (ИГХ 2+). Ретроспективное исследование выполнено по материалам лаборатории иммуногистохимической и патологоанатомической диагностики клинико-диагностического центра Балтийского федерального университета им. И. Канта за период 2014-2017 гг. Во всех наблюдениях было проведено гистологическое исследование препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, с оценкой степени злокачественности опухоли по Ноттингемской системе, результатов иммуногистохимического окрашивания на иммуногистостейнере BondMax. Оценка препаратов выполнена с применением антител против: 1) HER-2/neu (c-erbB-2, CB11); 2) Ki67 (MM1 и MIB1, Dako); 3) рецепторов эстрогенов и прогестерона – ER (6F11), PR (16). В случае выявления неопределенного (ИГХ 2+) HER2 – статуса отбирали репрезентативные парафиновые блоки и проводили FISH-тестирование с использованием реагентов для определения ампликации гена HER-2/neu методом FISH с флуоресцентными зондами Cytocell aquarius или набором HER2 2 IQFISH pharmDx™ Dako (двойная проба). Готовые препараты исследовали на флуоресцентном микроскопе Leica DM4000B (Leica Microsystems CMS GmbH, ФРГ) с использованием им-

мерсии. Оценивали 20-80 ядер опухолевых клеток в нескольких полях зрения с определением количества сигналов с центромеры 17 хромосомы и гена HER2 в каждой клетке, соотношения сигналов HER2/CEP17. Оценка результатов проведена согласно рекомендациям ASCO/CAP (2018) по определению рецептора HER2 при РМЖ [2] с определением моносомии 17 (число копий CEP17 < 1,5 на ядро), нормального статуса по 17 хромосоме (CEP17 1,5 < 3,0) и полисомии 17 (CEP17 ≥ 3,0). Во всех 77 клинических наблюдениях РМЖ с неопределенным ИГХ 2+ HER2-статусом выполнено двухзондовое ISH-исследование. Данные обрабатывали статистически с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Описательные статистики представлены абсолютными значениями, процентными долями, средним арифметическим и среднеквадратическим отклонением.

Результаты и обсуждение

Установили, что РМЖ в исследованной выборке (77 наблюдений) соответствовал стадиям от T1N0M0 до T4N0-3M0-1 с преобладанием пациенток на стадии болезни T2, нередко с наличием регионарных метастазов. Возраст пациенток варьировал от 28 лет и до 75 лет, средний возраст составил 54,9 ± 9,41 года. Исследованная группа РМЖ включала подтипы: 1) люминальный тип В (72 случая, 93,5 %); 2) не люминальный тип (4 случая, 5,2 %); 3) люминальный тип А (1 случай, 1,3 %). Большинство случаев составила инвазивная неспецифицированная карцинома молочной железы, степень злокачественности опухолей распределилась следующим образом: Grade 1 – 9,1 %, Grade 2 – 85,7 %, Grade 3 – 5,2 %. При оценке образцов по Ноттингемской системе средние показатели экспрессии эстроге-

нов составили 5,8 ± 2,06 (min – 0,00; max – 8,00); прогестерона – 5,2 ± 2,74 (min – 0,00; max – 8,00); Ki-67 – 40,6 ± 2,09 (min – 5; max – 85). Оценка результатов определения амплификации HER2-методом двухзондовой ISH согласно рекомендациям ASCO/CAP (2018) приведена в таблице 1.

Таким образом, согласно полученным данным (табл. 1), общее количество случаев РМЖ с амплификацией гена HER2 составило 25,98 % при суммировании результатов 1-й подгруппы с данными 3-й подгруппы, в которой для верификации результатов подсчет при FISH-исследовании был проведен на 40 клеток. Общее количество случаев РМЖ с отсутствием амплификации гена HER2 составило 74,02 % при суммировании данных 1-й и 4-й подгрупп, в последней для верификации результатов подсчет при FISH-исследовании в 1 случае был проведен на 40 клеток, в 2-х – на 60 клеток, в 1-м – на 80 клеток, в 1-м – на 100 клеток и только в 1-м – на 20 клеток, в связи с этим результаты тестирования в подгруппе 4 были оценены как негативные.

Результаты соответствуют общим тенденциям, выявленным другими авторами при исследовании ИГХ 2+ РМЖ: 1) F. Bahreini et al. (2015) - общая доля положительных и отрицательных результатов FISH для оценки ИHC 2+ для обнаружения экспрессии HER2 составила 36 % и 64 % соответственно [10]; 2) V. Eswarachary et al. (2017) – из сомнительных случаев ИГХ в 68 (28,10 %) были амплифицированы FISH для HER-2/neu, в 168 (69,42 %) не были амплифицированы, а остальные были сомнительными по FISH, полисомия 17 наблюдалась в 23 (5,32 %) случаях сомнительной ИГХ [11]; 3) из 330 случаев с оценкой

Таблица 1

Оценка результатов определения амплификации HER2 - методом двухзондовой ISH согласно рекомендациям ASCO/CAP (2018) [2]

Table 1

Evaluation of the results of determining HER2 amplification using the two-probe ISH method according to the ASCO/CAP (2018) recommendations [2]

Группа ISH	Критерий	Количество случаев	% случаев	Результат	Амплификация HER2
1-я	• соотношение HER2/CEP17 ≥ 2,0 • среднее количество копий гена HER2 ≥ 4,0 сигнала на клетку	18	23,38	ISH-положительный	Амплифицирован
2-я	• соотношение HER2/CEP17 ≥ 2,0 • среднее количество копий гена HER2 < 4,0 сигнала на клетку	0	0	Обязательное дополнительное ИГХ-исследование	Неамплифицирован
3-я	• соотношение HER2/CEP17 < 2,0 • среднее количество копий гена HER2 ≥ 6,0 сигнала на клетку	2	2,60	Обязательное дополнительное исследование	Амплифицирован (подсчет на 40 клеток)
4-я	• соотношение HER2/CEP17 < 2,0 • среднее количество копий гена HER2 ≥ 4,0 и < 6,0 сигнала на клетку	6	7,79	Обязательное дополнительное исследование	Неамплифицирован (в 5 случаях подсчет на 40-100 клеток, в 1- на 20 клеток)
5-я	• соотношение HER2/CEP17 < 2,0 • среднее количество копий гена HER2 < 4,0 сигнала на клетку	51	66,23	ISH-отрицательный	Неамплифицирован

Примечание: общее количество исследованных случаев рака молочной железы – 77 (100 %).

Note: overall quantity of the studied breast cancer cases – 77 (100%).

HER-2/neu ИHC 2+ амплификация гена наблюдалась в 98 случаях (29,69 %) [12]; 4) моносомия встречается в значительно меньшем проценте случаев по сравнению с полисомией [7], что может быть обусловлено объемом исследованной выборки.

Результаты FISH-исследования РМЖ с неопределенным HER2 статусом у женщин Калининградской области и оценкой полисомии по 17-й хромосоме представлены в таблице 2.

М. Salido et al. предположили, что механизм амплификации гена ERBB2 не зависит от полисомии, тем не менее верификация полисомии хромосомы 17 может быть полезной при определении подгрупп пациентов с генетическими и клиническими различиями [7]. Согласно Y. Sun et. al. (2021) полисомия по 17 хромосоме при РМЖ встречается с различной частотой при пороговом значении ≥ 3 копий CEP17 на клетку, зарегистрированные показатели распространенности опухолей с полисомией 17 варьировали от 3 % до 46 % по данным различных публикаций [8]. Группа пациенток с РМЖ и полисомией 17 в выборке HER2 FISH является гетерогенной, выявлены раз-

личные патологические особенности этих опухолей, описана различная реакция на неоадьювантную терапию [8]. В наших исследованиях также подтверждена гетерогенность случаев РМЖ с полисомией по 17-й хромосоме, наличие амплификации гена ERBB2 в отдельных наблюдениях.

Результаты FISH-исследования РМЖ с неопределенным HER2 статусом у женщин Калининградской области и оценкой моносомии по 17-й хромосоме представлены в таблице 3.

Результаты исследования, представленные в таблице 3, подтверждают гетерогенность случаев РМЖ с моносомией по 17-й хромосоме и наличие амплификации гена ERBB2 в отдельных случаях.

Таким образом, полученные результаты по исследованию РМЖ и HER2-статуса хромосомной нестабильности РМЖ в Калининградской области в целом соответствуют данным литературы. Установили, что количество случаев полисомии по 17 хромосоме составило 11,68 % в группе женщин с неопределенным результатом (2+) иммуногистохимического тестирования HER 2, моносомии CEP17 – 9,09 %. В обеих

Таблица 2

Оценка результатов определения полисомии по 17 хромосоме (число копий CEP17 $\geq 3,0$) и амплификации HER2-методом двухзондовой ISH согласно рекомендациям ASCO/CAP (2018) [2]

Table 2

Evaluation of the results of determining polysomy of chromosome 17 (CEP17 copy number ≥ 3.0) and HER2 amplification using the two-probe ISH method according to the ASCO/CAP (2018) recommendations [2]

№ образца с 3 и более копий CEP17 на клетку	Возраст	Количество копий CEP17 на клетку	Количество копий гена HER2 на клетку	Соотношение HER2/CEP17	Степень злокачественности	ER	PR	Ki-67, %	Амплификация
	57	3,33	3,36	1,01	G2	8	7	36	-
	53	3,63	4,12	1,13	G2	6	5	62	-
	53	4,27	4,6	1,08	G2	8	5	54	-
	47	3,53	12,05	3,4	G2	2	0	60	+
	68	3,23	4,8	1,49	G2	8	4	21	-
	64	3,22	4,81	1,49	G2	7	8	23	-
	64	3,68	6,18	1,68	G2	5	7	19	+
	47	4,35	2,6	0,6	G2	5	6	64	-
	58	6,1	7,7	1,3	G1	6	8	17	-

Таблица 3

Оценка результатов определения моносомии (число копий CEP17 $< 1,5$ на ядро) по 17 хромосоме и амплификации HER2-методом двухзондовой ISH согласно рекомендациям ASCO/CAP (2018) [8]

Table 3

Evaluation of the results of determining monosomy (number of copies of CEP17 < 1.5 per nucleus) of chromosome 17 and HER2 amplification using the two-probe ISH method according to the ASCO/CAP recommendations (2018) [8]

№ образца менее 1,5 копий CEP17 на клетку	Возраст	Количество копий CEP17 на клетку	Количество копий гена HER2 на клетку	Соотношение HER2/CEP17	Степень злокачественности	ER	PR	Ki-67, %	Амплификация
	75	0,95	2,1	1,13	G3	6	7	58	-
	60	0,85	1,18	1,38	G1	2	8	10	-
	31	1,25	4,8	4,27	G2	5	7	58	+
	58	0,9	2	1,1	G2	2	2	73	-
	49	1,25	9,05	7,2	G2	2	4	75	+
	53	1,45	1,95	1,30	G2	2	0	60	-
	55	1,1	1,85	1,70	G2	5	7	43	-

подгруппах – с полисомией и моносомией по 17 хромосоме выявлена гетерогенность по наличию амплификации гена HER 2 – по 2 случая в каждой выборке. В этих случаях можно предполагать возможные отличия в прогнозе, биологическом поведении опухоли и, соответственно, в чувствительности к терапии, однако наличие этого эффекта может быть оценено на больших объемах выборок.

А. Katayama et al. (2022) на основе изучения большой когорты РМЖ (n = 6049) с ИГХ 2+ HER2 и результатами FISH-исследования заключили, что влияние изменений CEP17 не так сильно выражено, как влияние соотношения HER2/CEP17 и числа копий HER2, а статус гормональных рецепторов и гистологическая степень злокачественности имеют большее значение [13]. Согласно результатам, полученным Н. Sun et al. (2021) при ретроспективном исследовании 366 пациенток с первичным РМЖ, опухоли которых имели количество CEP17 ≥ 3 , опухоли с полисомией 17 в разных группах HER2 FISH имеют разные патологические особенности и по-разному реагируют на неоадьювантную терапию [14]. Как считает I. A. Voutsadakis (2019) связь амплификации CEP17 с генерализованной хромосомной нестабильностью остается неопределенной, если такая связь подтвердится, это может стать возможностью для практического и клинически подтвержденного теста на хромосомную нестабильность при РМЖ [15]. А. Adamczyk et al. (2018) исследовали 117 пациенток и оценивали, связаны ли параметры, связанные со статусом рецептора HER2 (число копий гена HER2, соотношение HER2/CEP17 или полисомия хромосомы 17), с различными биологическими особенностями, потенциально ответственными за устойчивость к трастузумабу (PTEN, IGF-1R, MUC4, EGFR, HER3, HER4 и статус мутации PIK3CA), а также их влияние на выживаемость HER2-положительных пациентов с РМЖ, получавших адьювантную химиотерапию и трастузумаб [16]. Установили, что наличие обоих неблагоприятных факторов, а именно экспрессии HER2 и высокого соотношения HER2/CEP17, позволило выделить группу пациентов с худшим прогнозом, опухоли с полисомией хромосомы 17 характеризуются более высоким числом копий гена HER2 на клетку, но более низким соотношением HER2/CEP17 [16]. Согласно D.V. Page et al. (2018) на соотношение HER2/CEP17 могут влиять изменения количества копий хромосомы 17. Так, моносомия хромосомы 17 (m17) ежегодно обнаруживается в ~ 1900 случаях HER2-положительного РМЖ на ранней стадии в США, однако эффективность HER2-направленной терапии трастузумабом у этих пациентов недостаточно изучена. При ретроспективном исследовании 99 женщин с HER2-амплифицированным РМЖ I-III стадии с m17 и оценке влияния лечения трастузумабом получены данные, подтверждающие решающую роль HER2-направленной терапии в этой популяции пациентов [17]. Согласно X. Hu et al. (2017) полисомия по 17-й хромосоме может указывать на низкую

эффективность цитотоксических препаратов, что приводит к метастазированию опухоли, на основании чего герцептин и/или антрациклины могут быть более подходящими препаратами. Однако вопрос о том, следует ли пациентам с РМЖ с полисомией 17 хромосомы получать терапию герцептином, остается спорным, а согласно данным М. Risio et al. (2005) пациенты с амплификацией HER2 и истинной моносомией по 17 хромосоме не были чувствительны к таргетной терапии, и прогноз был неудовлетворительным [18, 19].

Заключение

Результаты настоящего исследования и данные современных публикаций указывают на необходимость широкого применения FISH для оценки амплификации гена HER-2/neu в карциномах молочной железы в совокупности с оценкой поли- и моносомии по 17 хромосоме. Дальнейшее исследование клинико-морфологических особенностей случаев с анеусомией по 17 хромосоме имеет как теоретическое, так и практическое значение для оценки вероятных предиктивных и прогностических факторов.

Литература/ References

1. Rakha EA, Tan PH, Quinn C, Provenzano E, Shaaban AM, Deb R, Callagy G, Starczynski J, Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *Journal of Clinical Pathology*. 2023; 76(4): 217-227. DOI: 10.1136/jcp-2022-208632
2. Завалишина ЛЭ, Андреева ЮЮ, Олюшина ЕМ, Москвина ЛВ, Франк ГА. Обновленные рекомендации 2018 г. ASCO/CAP по определению рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) при раке молочной железы. *Архив патологии*. 2019;81(6):82-85. [Zavalishina LE, Andreeva YuYu, Olyushina EM, Moskvina LV, Frank GA. Updated 2018 ASCO/CAP guidelines for human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) testing in breast cancer. *Pathology Archive*. 2019; 81(6):82-85. (In Russian)] DOI: 10.17116/ptol20198106182
3. Урезкова ММ, Семиглазова ТЮ, Артемьева АС, Кудайбергенова АГ, Семиглазов ВВ, Криворотко ПВ. Результаты FISH-исследования HER2 при трижды-положительном раке молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2023; 2(69):268-274. [Urezkova MM, Semiglazova TY, Artemyeva AS, Kudaibergenova AG, Semiglazov VV, Krivorotko PV. Results of FISH study of HER2 in triple-positive breast cancer. *Oncology Issues*. 2023; 2(69):268-274. (In Russian)] DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-268-274
4. Zhang H, Moisini I, Ajabnoor RM, Turner BM, Hicks DG. Applying the New Guidelines of HER2 Testing in Breast Cancer. *Current Oncology Reports*. 2020; 22(5):51. DOI: 10.1007/s11912-020-0901-4
5. Xiao Y, Ding J, Ma D, Chen S, Li X, Yu K. Predicting Pathological Complete Response in Neoadjuvant Dual Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in HER2 Gene Amplified Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*. 2022; (13):877825. DOI: 10.3389/fimmu.2022.877825
6. Yang ZJ, Xin F, Chen ZJ, Yu Y, Wang X, Cao XC. Real-world data on neoadjuvant chemotherapy with dual-anti HER2 therapy in HER2 positive breast cancer. *BMC Cancer*. 2024; 24(1):134. DOI: 10.1186/s12885-024-11871-0

7. Lander EM, Rappazzo KC, Huang LC, et al. Using the HER2/CEP17 FISH ratio to predict pathologic complete response following neoadjuvant anti-HER2 doublet therapy in HER2+ breast cancer. *Oncologist*. 2023;28(2):123-130. DOI:10.1093/oncolo/oyac247

8. Moskovszky L, Varga Z. Differential prognostic value of positive HER2 status determined by immunohistochemistry or fluorescence in situ hybridization in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 183(2):311-319. DOI: 10.1007/s10549-020-05772-6

Salido M, Tusquets I, Corominas JM, Suarez M, Espinet B, Corzo C, Bellet M, Fabregat X, Serrano S, Solé F. Polysomy of chromosome 17 in breast cancer tumors showing an overexpression of ERBB2: a study of 175 cases using fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Breast Cancer Research*. 2005; (7): 267. DOI: 10.1186/bcr996

Sun H, Chen H, Crespo J. Clinicopathological features of breast cancer with polysomy 17 and its response to neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Breast Health*. 2021;17(2):128-136. DOI:10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-2-9

Taylor VJ, Barnes PJ, Godwin SC, Bethune GC. Assessment of HER2 using the 2018 ASCO/CAP guideline update for invasive breast cancer: a critical look at cases classified as HER2 2+ by immunohistochemistry. *Virchows Archive*. 2021; 479(1): 23-31. DOI: 10.1007/s00428-021-03034-4

Bahreini F, Soltanian AR, Mehdipour P. A. Meta-analysis on concordance between immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect HER2 gene overexpression in breast cancer. *Breast cancer - Symptoms and causes*. 2015;22(6):615-25. DOI: 10.1007/s12282-014-0528-0

Eswarachary V, Mohammed IG, Jayanna PK, Patilokaly GV, Nargund AR, Dhondalay GK, Prabhudesai S, Sahoo R. HER2/neu Testing In 432 Consecutive Breast Cancer Cases using FISH and IHC - A Comparative Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(4):1-5. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25625.9521

Mukhtar Z, Faisal A, Mudassar G, Mamoon N. Correlation between HER2/neu protein overexpression on Immunohistochemistry and Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) in breast carcinoma: Problems in developing countries. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2023;39(6):1814-1817. DOI: 10.12669/pjms.39.6.6704

Katayama A, Starczyński J, Toss MS, Shaaban AM, Provenzano E, Quinn CM, Callagy G, Purdie CA, Millican-Slater R, Purnell D, Chagla L, Oyama T, Pinder SE, Chan S, Ellis I, Lee AHS, Rakha EA. The frequency and clinical significance of centromere enumeration probe 17 alterations in human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry-equivocal invasive breast cancer. *Histopathology*. 2022;81(4):511-519. DOI: 10.1111/his.14728

Sun H, Chen H, Crespo J, Tang G, Robinson M, Lim B, Şahin AA. Clinicopathological Features of Breast Cancer with Polysomy 17 and Its Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *European Journal Of Breast Health*. 2021; 17(2):128-136. DOI: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-2-9

9. Voutsadakis IA. The Landscape of Chromosome Instability in Breast Cancers and Associations with the Tumor Mutation

Burden: An Analysis of Data from TCGA. *Cancer Invest*. 2021; 39(1): 25-38. DOI: 10.1080/07357907.2020.1863418

10. Adamczyk A, Kruczak A, Harazin-Lechowska A, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Domagała-Haduch M, Janecka-Widła A, Majchrzyk K, Cichocka A, Ryś J, Niemiec J. Relationship between HER2 gene status and selected potential biological features related to trastuzumab resistance and its influence on survival of breast cancer patients undergoing trastuzumab adjuvant treatment. *OncoTargets and Therapy*. 2018;(11):4525-4535. DOI: 10.2147/OTT.S166983

11. Schettini F, Prat A. Dissecting the biological heterogeneity of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2021; (59): 339-350. DOI: 10.1016/j.breast.2021.07.019

12. Pernas S, Tolaney SM. Targeting HER2 heterogeneity in early-stage breast cancer. *Current Opinion Oncology*. 2020;32(6):545-554. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000685

13. Goyette MA, Lipsyc-Sharf M, Polyak K. Clinical and translational relevance of intratumor heterogeneity. *Trends Cancer*. 2023; 9(9):726-737. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.05.001

Сведения об авторах

Волкова Лариса Владимировна, д.м.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета Московского финансово-промышленного университета «Синергия»; адрес: Российская Федерация, 125190, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 80Г; тел.: +7(921)8522042; e-mail: volkova16@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8577>.

Пашов Александр Иванович, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, ОНК «Институт медицины и науки о жизни»; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, д.2; тел.: +7(911)4614998; e-mail: pashov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>

Рачковская Валерия Валентиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Балтийского федерального университета имени И. Канта, ОНК «Институт медицины и науки о жизни»; адрес: Российская Федерация, 236006, г. Калининград, ул. Университетская, д. 2; тел.: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693>.

Олсуфьева Анна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин, и.о. заведующего кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского факультета Московского финансово-промышленного университета «Синергия»; адрес: Российская Федерация, 125190, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 80Г; тел.: +7(921)8522042; e-mail: AOlusufeva@synergy.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2115-3287>

Author information

Larisa V. Volkova, Dr.Med.Sc., Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines, Faculty of Medicine, Moscow Financial and Industrial University "Synergy"; Address: 80G, Leningradsky Prospekt, Russian Federation, 125190, Moscow; Phone.: +7(921)8522042; e-mail: volkova16@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0938-8577>.

Alexander I. Pashov, Dr.Med.Sci. Head of the Department of Obstetrics and Gynecology Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences; Address: 2, University Str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(911)4614998; e-mail: pashov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5346-9185>.

Valeria V. Rachkovskaya, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology Immanuel Kant Baltic Federal University, Institute of Medicine and Life Sciences; Address: 2, University Str., Kaliningrad, Russian Federation 236006; Phone: +7(952)1174818; e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4221-693>.

Anna V. Olsufjeva, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines, Acting Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Faculty of Medicine, Moscow Financial and Industrial University "Synergy"; Address: 80G, Leningradsky Prospekt, Moscow 125190, Russian Federation; Phone.: +7(921)8522042; e-mail: AOlusufeva@synergy.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2115-3287>

Дата поступления: 03.03.2024

Дата рецензирования: 21.05.2024

Принято к публикации: 28.05.2024

Received 03 March 2024

Revision Received 21 May 2024

Accepted 28 May 2024