



*М.М. Урезкова<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1,3</sup>, А.С. Артемьева<sup>1</sup>,  
 А.Г. Кудайбергенова<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,2</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>*

## Результаты FISH-исследования HER2 при трижды-позитивном раке молочной железы

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Обоснование исследования.** Точная идентификация *HER2*-амплифицированных опухолей имеет решающее значение для классификации и лечения пациентов с раком молочной железы. Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) является наиболее точным для определения амплификации гена *HER2*. FISH-исследование необходимо для корректной классификации в категорию трижды-позитивных карцином в случаях неопределенного статуса опухоли при ИГХ исследовании. Данные о биологии таких опухолей и ответе на терапию в этой группе пациентов немногочисленны и противоречивы, что делает эту тему интересной для исследования.

**Цель исследования.** Охарактеризовать распределение результатов FISH-исследования *HER2* в ER+/PR+ раке молочной железы.

**Материал и методы.** Было изучено 247 образцов ER+/PR+ опухолей молочной железы. Исследование амплификации гена *HER2* было выполнено с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ*. Подсчитано среднее количество сигналов с центромеры 17 хромосомы и гена *HER2* на ядро клетки, а также их соотношение. Результаты распределены по группам амплификации.

**Результаты.** Распределение по группам амплификации в группе трижды-позитивных карцином было следующим: группа 1 (соотношение сигналов *HER2*/CEN17  $\geq 2,0$ , число сигналов *HER2*/ядро клетки  $\geq 4,0$ ) — 91,7 %, группа 3 (соотношение сигналов *HER2*/CEN17  $<2,0$ , число сигналов *HER2*/ядро клетки  $\geq 6,0$ ) — 7,3 %, группа 4 (соотношение сигналов *HER2*/CEN17  $<2,0$ , число сигналов *HER2*/ядро клетки 4,0-6,0) — 0,91 %. «Неклассические» результаты FISH-исследования в трижды-позитивном раке молочной железы были выявлены в 92,8 % случаев. В группе ER+/PR+/HER2- карцином частота «неклассических» результатов составила 30,4 %.

**Выводы.** В группе трижды-позитивного рака молочной железы частота «неклассиче-

ских» результатов FISH-исследования в 9 раз превышает частоту таких результатов в общей когорте тестирования (по данным литературы) и в 2 раза превышает частоту таких результатов в группе ER+/PR+/HER2- карцином. Эти результаты могут быть следствием двунаправленной перекрёстной связи между сигнальными путями рецепторов эстрогенов и *HER2* и определять биологию данной группы опухолей. Ограниченные данные об интерпретации и клинической значимости «неклассических» результатов FISH-исследования затрудняют выбор лекарственной терапии у пациентов с раком молочной железы и определение прогноза течения заболевания.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; FISH *HER2*; трижды-позитивный рак молочной железы

Для цитирования: Урезкова М.М., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. Результаты FISH-исследования *HER2* при трижды-позитивном раке молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(2):268-274. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-268-274

### Введение

Сверхэкспрессия белка *HER2* (человеческий эпидермальный фактор роста 2 типа) наблюдается примерно в 10–20 % случаев рака молочной железы (РМЖ). До появления таргетной терапии наличие сверхэкспрессии *HER2* обуславливало более агрессивное течение этих опухолей. Появление терапии, направленной на *HER2*, значительно улучшило безрецидивную и общую выживаемость у пациентов с опухолями, демонстрирующими гиперэкспрессию *HER2*. Однако, эти методы лечения являются дорогостоящими и не лишены побочных эффектов. Таким образом, точная идентификация *HER2*-амплифицированных опухолей имеет решающее значение для классификации и лечения этих пациентов.

Особое значение определение сверхэкспрессии HER2 имеет в группе ER+/PR+ опухолей молочной железы, т. к. добавление таргетных анти-HER2 препаратов к гормональной терапии увеличивает количество побочных эффектов лечения и может привести к резистентности опухоли к используемым группам препаратов.

Для выявления амплификации гена *HER2* в рутинной практике при неопределённом результате иммуногистохимического исследования используются методы гибридизации *in situ*, из которых флуоресцентный метод (FISH) является более точным.

Хотя, в большинстве случаев (табл. 2), FISH-исследование дает однозначный (или «классический») отрицательный или положительный результат как по соотношению, так и по среднему количеству сигналов *HER2*/ядро клетки, иногда могут возникать неоднозначные («неклассические») результаты, когда соотношение и среднее количество сигналов *HER2*/ядро клетки независимо дают разные результаты или результаты, близкие к пороговым значениям. К таким «неклассическим» результатам относятся случаи промежуточной амплификации, моносомии по 17 хромосоме (среднее число сигналов с 17 хромосомы менее 2), полисомии по гену *HER2* и ко-амплификации 17 хромосомы и гена *HER2*. Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Колледж американских патологоанатомов (CAP) опубликовали обновленные рекомендации по тестированию HER2 при РМЖ (табл. 1)[1].

В обновлённых рекомендациях подробнее описываются «неклассические» результаты FISH-исследования и даются рекомендации по интерпретации таких данных в зависимости от результатов ИГХ-исследования. В частности, ликвидирована категория промежуточной амплификации. По данным исследований, «неклассические» результаты составляют в среднем около 10 % случаев в когорте тестирования [6] (табл. 2). Несмотря на то, что эта группа немногочисленна, определение прогноза и лечебной тактики у пациентов с такими опухолями является серьёзной клинической проблемой. Данные о биологии таких опухолей и ответе на терапию в этой группе пациентов немногочисленны и противоречивы, что делает эту тему интересной для исследования.

**Цель исследования.** Охарактеризовать распределение результатов FISH-исследования статуса HER2 в ER+/PR+ РМЖ.

### Материал и методы

Материалом для исследования послужили гистологические препараты (парафиновые блоки) пациентов с ER+/PR+ РМЖ (n=247), при иммуногистохимическом исследовании которых был получен результат HER2 2+. Во всех случаях было проведено FISH-исследование для определения амплификации гена *HER2* (двойная проба, DAKO). Готовые препараты были отсканированы при помощи цифрового сканирующего микроскопа с возможностью флуоресцентного сканирования PANNORAMIC 250 Flash III. В отсканированных препаратах было оценено от 20 до 60 ядер опухолевых клеток, подсчитано количество сигналов с центромеры 17 хромосомы, гена

**Таблица 1. Интерпретация результатов ISH-исследования**

| Группа | Соотношение сигналов HER2/CEN17 | Число сигналов HER2/ядро | Интерпретация           | Комментарий  |
|--------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| 1      | ≥ 2,0                           | ≥ 4,0                    | Амплифицирован          |  |
| 2      | ≥ 2,0                           | < 4,0                    | Неамплифицирован        | Моносомия HER2<br>При ИГХ HER2 2+ - неамплифицирован                         |
| 3      | < 2,0                           | ≥ 6,0                    | Амплифицирован          | Полисомия HER2   |
| 4      | < 2,0                           | 4,0-6,0                  | Промежуточный результат | При ИГХ HER2 0, 1+ и 2+ - неамплифицирован, при ИГХ HER2 3+ - амплифицирован |
| 5      | < 2,0                           | < 4,0                    | Неамплифицирован        |  |

**Таблица 2. Частота «неклассических» результатов FISH HER2 исследования по данным зарубежной литературы**

|          | Breast Cancer International Research Group (n=10468) [11] | Mayo Clinic Cytogenetics Laboratory (n=2851) [12] | Stanford/UCSF/UWMC (n=8068) [6] | USC Breast Cancer Analysis Laboratory (n=7526) [13] |
|----------|---|---|---------------------------------|---|
| Группа 1 | 40,8 %  | 11,8 %  | 13,8 %                          | 17,7 %  |
| Группа 2 | 0,7%  | 1,3 %   | 1,4 %                           | 0,4 %   |
| Группа 3 | 0,5 %   | 3,0 %   | 0,8 %                           | 0,6 %   |
| Группа 4 | 4,1 %   | 14,2 %  | 5,2 %                           | 4,6 %   |
| Группа 5 | 23,9 %  | 69,6 %  | 78,8 %                          | 76,7 %  |

*HER2* в каждой клетке, среднее количество сигналов на 20–60 ядер клеток и соотношение сигналов *HER2/CEN17*. Результаты были распределены по группам согласно рекомендациям ASCO/CAP. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде средней арифметической (М). Проверка нормальности проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, все показатели имели нормальное распределение.

### Результаты

Аналізу подлежали результаты FISH-исследования 247 пациентов с ER+/PR+ РМЖ. Все случаи РМЖ были идентифицированы как инвазивная неспецифицированная (NST) карцинома. Средний возраст пациентов составил 50,7 лет (23–81 год). После определения амплификации гена *HER2* было выделено 109 трижды-позитивных карцином и 138 ER+/PR+/FISH *HER2*- карцином.

Распределение опухолей по степени гистологической злокачественности (grade) было следующим: grade 3 — 68,8 %, grade 2 — 30,8 %, grade 1 — 0,4 %. Распределение по баллам Ноттингемской системы представлено в табл. 3.

Распределение по отдельным показателям степени гистологической злокачественности представлено в табл. 4.

Таким образом, в группе трижды-позитивных карцином показатели митотической активности были выше, чем группе ER+/PR+/FISH *HER2*- карцином.

Распределение по группам амплификации в группе трижды-позитивных карцином было следующим: группа 1 — 91,7 %, группа 3 — 7,3 %, группа 4 — 0,91 %, группа 2 — не была выявлена в исследованной выборке (рис. 1). Среднее количество сигналов *HER2* в ядрах клеток составило 7,3, среднее количество сигналов *CEN17* в ядрах клеток составило 2,6.

Полисомия 17 хромосомы (среднее число сигналов с 17 хромосомы более или равно 3) была выявлена в 22,2 % случаев. Полисомия гена *HER2* была выявлена в 70,6 % случаев. Ко-амплификация гена *HER2* и 17 хромосомы встречалась в 21,1 % случаев.

В группе ER+/PR+/FISH *HER2*- карцином среднее количество сигналов *HER2* в ядрах клеток составило 4,84, среднее количество сигналов *CEN17* в ядрах клеток составило 2,45.

Полисомия *CEN17* была выявлена в 16,7 %, полисомия по *HER2* — в 10,1 %, ко-амплификация *HER2/CEN17* — в 3,6 % случаев (рис. 2).

Опухоли с полисомией гена *HER2* имели более высокие показатели полиморфизма ядер опухолевых клеток (балл «3» в интегральном показателе степени гистологической злокачественности в группе опухолей с полисомией встречается в 72 % случаев, тогда как в группе без полисомии — в 51 % случаев).

Таким образом, «неклассические» результаты FISH-исследования в трижды-позитивном РМЖ встречаются в 92,8 % случаев, а в группе ER+/PR+/FISH *HER2*- карцином — в 30,4 % случаев.

**Таблица 3. Распределение по баллам Ноттингемской системы оценки степени гистологической злокачественности в раке молочной железы**

| Grade   | Баллы по Ноттингемской системе | ER+/PR+/FISH <i>HER2</i> + (n=109) | ER+/PR+/FISH <i>HER2</i> - (n=138) |
|---------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Grade 1 | 3+1+1                          | 0 %                                | 0,72 %                             |
| Grade 2 | 3+2+1                          | 7,3 %                              | 14,5 %                             |
|         | 3+2+2                          | 13,7 %                             | 5 %                                |
|         | 3+3+1                          | 9,17 %                             | 7,2 %                              |
| Grade 3 | 3+3+2                          | 28,4 %                             | 45,6 %                             |
|         | 3+3+3                          | 41,3 %                             | 26,8 %                             |

**Таблица 4. Распределение по показателям степени гистологической злокачественности рака молочной железы**

| Показатель              | Баллы по Ноттингемской системе | ER+/PR+/FISH <i>HER2</i> + (n=109) | ER+/PR+/FISH <i>HER2</i> - (n=138) |
|-------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Структурообразование    | 3                              | 100 %                              | 100 %                              |
| Полиморфизм ядер        | 1                              | 0 %                                | 0,72 %                             |
|                         | 2                              | 21 %                               | 20 %                               |
|                         | 3                              | 80 %                               | 79,6 %                             |
| Митотическая активность | 1                              | 16,5 %                             | 21,8 %                             |
|                         | 2                              | 42,3 %                             | 50,7 %                             |
|                         | 3                              | 41,3 %                             | 26,8 %                             |

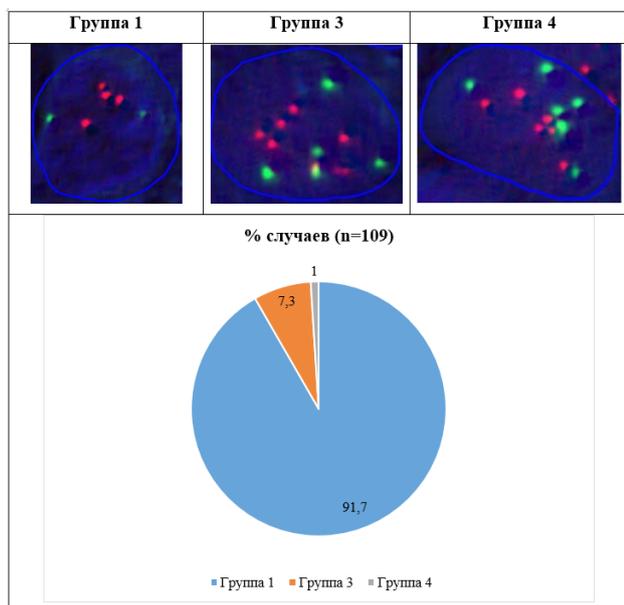


Рис. 1. Распределение результатов FISH-исследования по группам амплификации

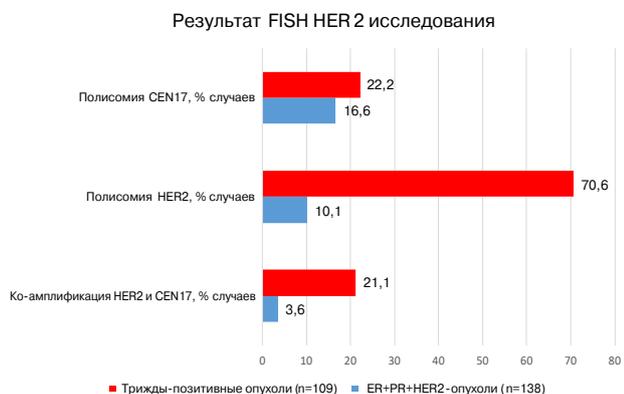


Рис. 2. Сравнение результатов FISH-исследования в группе ER+/PR+/HER2- карцином и трижды-позитивных карцином

### Обсуждение

Трижды-позитивный РМЖ как новая категория был предложен группой исследователей под руководством P. Vici в обзоре «Triple positive breast cancer: A distinct subtype?» [8]. Исследования профилей экспрессии генов показали, что HER2+/PG+ и HER2+/PG- опухоли являются разными подтипами с различным прогнозом в отсутствие блокады HER2, что подтверждает различия в их клинических характеристиках и поведении. Эта группа опухолей характеризуется одновременной экспрессией рецепторов гормонов (эстрогена и прогестерона) и сверхэкспрессией HER2. Наличие множественных мишеней для терапии (рецепторы эстрогенов и HER2), тем не менее, не позволяет отнести пациентов с трижды-позитивным РМЖ в группу благоприятного прогноза. Худший прогноз связан с двунаправленной перекрёстной связью (crosstalk) между путями сигналинга рецепторов

эстрогенов и HER2. Двунаправленная перекрёстная связь обуславливает развитие резистентности к терапии у пациентов в группе трижды-позитивных опухолей. Также двунаправленная перекрёстная связь между путями сигналинга рецепторов эстрогенов и HER2 может обуславливать возникновение «неклассических» результатов FISH-исследования в этой группе.

**Ко-амплификация HER2/CEN17/Полисомия.** Исследования свидетельствуют о том, что большинство случаев с соотношением HER2/CEN17 <2,0 и средним количеством сигналов HER2/ядро клетки ≥6,0 не являются истинной полисомией (приобретение целых хромосом), а скорее коамплификацией гена HER2 и перицентромерных областей, поэтому их следует называть «коамплифицированными» [9].

Частота случаев коампликации колеблется от 10 до 54 % случаев РМЖ, при этом некоторые исследователи указывают на плохой прогноз среди этих пациентов [10]. В нашем исследовании частота коамплифицированных случаев в группе трижды-позитивных карцином соответствует данным литературы (21 %). Однако, количество случаев со средним числом сигналов с гена HER2 — 6 и более, без полисомии по 17 хромосоме (полисомии HER2), значительно выше и составляет 70,6 %. Исследования показывают, что опухоли, имеющие большее среднее число сигналов с гена HER2 и высокое соотношение HER2/CEN17 имеют более высокие уровни полного регресса опухоли при применении таргетной терапии в неoadьювантном режиме [15].

**Полисомия CEN17.** Полисомия 17 встречается при РМЖ с зарегистрированной частотой от 13 % до 46 % в зависимости от исследуемой популяции [4].

Сообщается, что сомнительные результаты тестирования HER2 (группа амплификации 4) часто связаны с полисомией хромосомы 17. Действительно, опухоли с повышенным числом копий хромосомы 17 будут содержать больше копий гена HER2, что может привести к повышенной экспрессии HER2 [2, 3, 7]. В настоящее время остается неизвестным, в какой степени полисомия 17 затрудняет интерпретацию результатов тестирования на HER2, и имеют ли опухоли с полисомией 17 общие биологические характеристики с истинным HER2-положительным РМЖ [5].

В то время как амплификация гена HER2 явно связана с высокой степенью гистологической злокачественности опухоли, отсутствием экспрессии гормональных рецепторов и снижением безрецидивной выживаемости, полисомия 17 не имеет какой-либо значимой связи с неблагоприятными клинико-патологическими

параметрами. Тем не менее, в опухолях с полисомией 17 наблюдается тенденция к сокращению безрецидивной выживаемости. Поскольку полисомия 17 может отражать анеуплоидию и повышенную хромосомную нестабильность, можно ожидать, что опухоли, содержащие эту аномалию, будут вести себя более агрессивно, чем опухоли без нее [3].

Исследования сообщают о неоднозначных результатах при использовании таргетной терапии в неoadъювантном режиме у пациентов с РМЖ с полисомией 17 хромосомы. Показано, что в группе амплификации 1 был выявлен высокий уровень ответа на терапию (полный регресс опухоли/класс регресса по системе RCB - I), в отличие от опухолей из группы амплификации 3, где уровень ответа на терапию был значительно ниже [14].

### Заключение

В группе трижды-позитивного РМЖ частота «неклассических» результатов FISH-исследования в 9 раз превышает частоту таких результатов в общей когорте тестирования и в 2 раза превышает частоту таких результатов в группе ER+/PR+/FISH HER2- карцином. Возможно, эти результаты являются следствием двунаправленной перекрёстной связи между сигнальными путями РЭ и *HER2* и определяют биологию данной группы опухолей. Ограниченные данные об интерпретации и клинической значимости «неклассических» результатов FISH-исследования затрудняют выбор лекарственной терапии у пациентов с РМЖ и определение прогноза течения заболевания.

#### Вклад авторов

Урезкова М.М., Семиглазова Т.Ю., Кудайбергенова А.Г. — создание концепции и дизайна исследования;

Урезкова М.М., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Урезкова М.М., Кудайбергенова А.Г. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Урезкова М.М., Семиглазова Т.Ю., Кудайбергенова А.Г., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. — редактирование текста рукописи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: american society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-2122. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738.
2. Holzschuh MA, Czyz Z, Hauke S, et al. HER2 FISH results in breast cancers with increased CEN17 signals using alternative chromosome 17 probes - reclassifying cases in the equivocal category. *Histopathology.* 2017;71(4):610-625. doi:10.1111/his.13253.
3. Vanden Bempt I, Van Loo P, Drijkoningen M, et al. Polysomy 17 in breast cancer: clinicopathologic significance and impact on HER-2 testing. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4869-74. doi:10.1200/JCO.2007.13.4296.
4. Sun H, Chen H, Crespo J, et al. Clinicopathological features of breast cancer with polysomy 17 and its response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Breast Health.* 2021;17(2):128-136. doi:10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-2-9.
5. Varga Z, Tubbs RR, Wang Z, et al. Co-amplification of the HER2 gene and chromosome 17 centromere: a potential diagnostic pitfall in HER2 testing in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):925-35. doi:10.1007/s10549-011-1642-8.
6. Ballard M, Jalikis F, Krings G, et al. 'Non-classical' HER2 FISH results in breast cancer: a multi-institutional study. *Mod Pathol.* 2017;30(2):227-235. doi:10.1038/modpathol.2016.175.
7. Fountzilias G, Dafni U, Bobos M, et al. Evaluation of the prognostic role of centromere 17 gain and HER2/topoisomerase II alpha gene status and protein expression in patients with breast cancer treated with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy: pooled analysis of two Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase III trials. *BMC Cancer.* 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2407-13-163.
8. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, et al. Triple positive breast cancer: a distinct subtype? *Cancer Treat Rev.* 2015;41(2):69-76. doi:10.1016/j.ctrv.2014.12.005.
9. Marchiò C, Lambros MB, Gugliotta P, et al. Does chromosome 17 centromere copy number predict polysomy in breast cancer? A fluorescence in situ hybridization and microarray-based CGH analysis. *J Pathol.* 2009;219(1):16-24. doi:10.1002/path.2574.
10. Watters AD, Going JJ, Cooke TG, et al. Chromosome 17 aneusomy is associated with poor prognostic factors in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;77(2):109-14. doi:10.1023/a:1021399923825.
11. Press MF, Sauter G, Buyse M, et al. HER2 gene amplification testing by fluorescent in situ hybridization (FISH): comparison of the ASCO-College of American Pathologists Guidelines with FISH Scores used for enrollment in Breast Cancer International Research Group clinical trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(29):3518-3528. doi:10.1200/JCO.2016.66.6693.
12. Shah MV, Wiktor AE, Meyer RG, et al. Change in pattern of HER2 Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) results in breast cancers submitted for FISH testing: experience of a reference laboratory using US Food and Drug Administration criteria and American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists guidelines. *J Clin Oncol.* 2016;34(29):3502-3510. doi:10.1200/JCO.2015.61.8983.

13. Press MF, Villalobos I, Santiago A, et al. Assessing the new American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines for HER2 testing by fluorescence in situ hybridization: Experience of an academic consultation practice. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(11):1250-1258. doi:10.5858/arpa.2016-0009-OA.
14. Sun H, Chen H, Crespo J, et al. Clinicopathological Features of Breast Cancer with Polysomy 17 and Its Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur J Breast Health.* 2021;17(2):128-136. doi:10.4274/ejbh.galenos.
15. 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.

Поступила в редакцию 19.09.2022  
 Прошла рецензирование 02.02.2023  
 Принята в печать 16.02.2023

*M.M. Urezkova<sup>1</sup>, T.Yu. Semiglazova<sup>1,2</sup>, A.S. Artemyeva<sup>1</sup>,  
 A.G. Kudaibergenova<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>1,3</sup>,  
 P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, V.F. Semiglazov<sup>1</sup>*

### Results of FISH study of HER2 in triple-positive breast cancer

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation

**Introduction.** It is essential to accurately identify HER2-amplified tumors for effective classification and treatment of breast cancer patients. The most precise method for detecting

HER2 gene amplification is fluorescence in situ hybridization (FISH) testing. When tumor status is uncertain in IHC analysis, FISH testing becomes necessary for proper classification into the category of triple-positive carcinomas. Data on the biology of such tumors and their response to therapy are limited and inconsistent, which makes this topic an interesting area for further research.

**Aim.** To characterize the distribution of HER2 FISH testing results in ER+/PR+ breast cancer.

**Materials and methods.** 247 samples of ER+/PR+ breast tumors were studied. The HER2 gene amplification was analyzed using the fluorescence in situ hybridization (FISH) method. The average number of signals from the centromere of chromosome 17 (CEN17) and HER2 gene per nucleus, as well as their ratio, were calculated. The results were grouped according to the level of amplification.

**Results.** In the triple-positive carcinoma group, the distribution of amplification groups was as follows: group 1 (HER2/CEN17 signal ratio  $\geq 2.0$ , HER2 signals/cell nucleus  $\geq 4.0$ ) — 91.7 %, group 3 (HER2/CEN17 signal ratio  $< 2.0$ , HER2 signals/cell nucleus  $\geq 6.0$ ) — 7.3 %, group 4 (HER2/CEN17 signal ratio  $< 2.0$ , HER2 signals/cell nucleus 4.0 - 6.0) — 0.91 %. “Non-classical” FISH results were found in 92.8 % of cases. In the ER+/PR+/HER2- carcinoma group, the frequency of “non-classical” results was 30.4 %.

**Conclusion.** In the triple-positive breast cancer group, the frequency of “non-classical” FISH results is 9 times higher than the frequency of such results in the general testing cohort (according to literature data) and 2 times higher than the frequency of such results in the ER+/PR+/HER2- cancer group. These results may be due to bidirectional crosstalk between the estrogen receptors and HER2 signaling pathways and may determine the biology of this group of tumors. Limited data on the interpretation and clinical significance of “non-classical” FISH results make it difficult to choose drug therapy for patients with breast cancer and determine the prognosis of the disease.

**Keywords:** breast cancer; FISH HER2; triple-positive breast cancer

**For citation:** Urezkova MM, Semiglazova TYu, Artemyeva AS, Kudaibergenova AG, Semiglazov VV, Krivorotko PV, Semiglazov VF. Results of FISH study of HER2 in triple-positive breast cancer. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):268–274. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-268-274

### Сведения об авторах

\**Урезкова Мария Михайловна*, врач-патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>, тел.: +7(921)889-83-14, [m.urezkova@yandex.ru](mailto:m.urezkova@yandex.ru).

*Семиглазова Татьяна Юрьевна*, д-р мед. наук, проф., доц., заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, [tsemiglazova@mail.ru](mailto:tsemiglazova@mail.ru).

*Артемяева Анна Сергеевна*, канд. мед. наук, доц. отдела учебно-методической работы, заведующий отделением - врач-патологоанатом, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, [oinochoya@gmail.com](mailto:oinochoya@gmail.com).

*Кудайбергенова Асель Галимовна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>, [asel1972@mail.ru](mailto:asel1972@mail.ru).

*Семиглазов Владислав Владимирович*, д-р мед. наук, доц., заведующий кафедрой онкологии, вед. науч. сотр. научного отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ

им. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.

*Семиглазов Владимир Фёдорович*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, заведующий научным отделением, гл. науч. сотр., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, [v.semiglazov@mail.ru](mailto:v.semiglazov@mail.ru).

*Криворотко Петр Владимирович*, д-р мед. наук, проф., заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, врач-пластический хирург, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, 197758, [dr.krivorotko@mail.ru](mailto:dr.krivorotko@mail.ru).

\**Urezkova Mariia Mikhailovna*, MD, Pathologist, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: [m.urezkova@yandex.ru](mailto:m.urezkova@yandex.ru), +79218898314, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>.

*Semiglazova Tatyana Yurevna*, MD, DSc (Med.), Prof., Assoc. Prof., Leading Researcher, Oncologist, Head of the Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: [tsemiglazova@mail.ru](mailto:tsemiglazova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.

*Artemyeva Anna Sergeevna*, MD, PhD (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Education and Methodology, Head of the department – Pathologist, Head of the Research Laboratory of Tumor Morphology, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: [oinochoya@gmail.com](mailto:oinochoya@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.

*Kudaybergenova Asel Galimovna*, PhD, Senior Researcher, Department of Tumor Morphology, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: [asel1972@mail.ru](mailto:asel1972@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.

*Semiglazov Vladislav Vladimirovich*, MD, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Oncology, Leading Researcher of the Research Division of General Oncology and Urology, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.

*Semiglazov Vladimir Fedorovich*, MD, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS, Head of the Research Division, Chief Researcher, Oncologist, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: [v.semiglazov@mail.ru](mailto:v.semiglazov@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

*Krivorotko Petr Vladimirovich*, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Breast Cancer Surgery, Head of the department of Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, Leading Researcher, Oncologist, Plastic Surgeon, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: [dr.krivorotko@mail.ru](mailto:dr.krivorotko@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.