

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-30-36>



Оценка экспрессии *ERBB2* и *HER2* при метастатическом раке молочной железы по результатам предиктивной 100-генной шкалы с использованием nCounter®

Р.М. Палтуев^{1, 2}, О.А. Волинщикова², Ш.Р. Абдуллаева², С.Н. Алексахина², А.С. Артемьева², Э.А. Байчоров³, С.Ю. Бахарев⁴, Ю.А. Белая⁵, А.А. Божок⁶, В.А. Васин⁷, В.И. Владимиров⁸, А.Ю. Воронцов⁹, Е.А. Гайсина¹⁰, А.А. Гофман⁴, В.Н. Дмитриев¹¹, Е.Н. Имянитов², В.В. Клименко², А.В. Комяхов², М.М. Константинова¹, М.В. Копп¹², А.Г. Кудайбергенова², И.А. Лалак³, Д.Л. Матевосян⁹, Н.М. Муджири¹³, О.В. Полтарева⁷, О.И. Севрюкова³, В.Ф. Семиглазов², Т.Ю. Семиглазова², М.М. Урезкова², А.С. Чичканова⁹, Л.А. Чурилова⁴, М.В. Шомова¹⁴

¹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоммаммологов»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; Россия, 355047 Ставрополь, ул. Октябрьская, 182а;

⁴КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

⁵БУ ХМАО — Югра «Окружная клиническая больница»; Россия, 628011 Ханты-Мансийск, ул. Калина, 40;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁷ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 5;

⁸ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер»; Россия, 357502 Пятигорск, просп. Калинина, 31;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

¹⁰ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

¹¹ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»; Россия, 308010 Белгород, ул. Куйбышева, 1;

¹²Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227;

¹³ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

¹⁴ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 390011 Рязань, ул. Спортивная, 11

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

Введение. Данные об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли служат основой для определения персонализированного подхода к лечению, прогнозирования течения и исхода заболевания при злокачественных новообразованиях, своевременной коррекции противоопухолевой терапии. Молекулярные методики оценки генетического профиля опухоли позволяют более точно изучить свойства опухоли индивидуально. Точное определение HER2-статуса опухоли молочной железы необходимо для принятия клинических решений в отношении стратегии терапии.

Цель исследования — повысить эффективность системной терапии рака молочной железы (РМЖ), снизить количество необоснованных назначений, обеспечить персонализированный подход к назначению системного лечения РМЖ с помощью данных об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли.

Материалы и методы. В 106 образцах опухолевой ткани пациенток с метастатическим РМЖ изучена экспрессия мРНК 100 генов, участвующих в развитии РМЖ. Анализ экспрессии генов проводили с использованием технологии nCounter, основанной на прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов. В рамках исследования был выполнен анализ экспрессии 28 генов с высокой предиктивной значимостью.

Результаты. Изучение образцов опухолевой ткани с использованием технологии nCounter позволило описать для каждого из выбранных 28 генов уровни экспрессии, соответствующие оценкам «1+», «2+» и «3+». Проведено

сравнение экспрессии *ERBB2* и HER2 в опухолевой ткани. Уровень экспрессии HER2 от 252,32 до 6000 штрих-меток соответствовал оценке HER2 (0); от 6000 до 9196,25 штрих-меток – HER2 (1+); от 9196,25 до 15022,46 – HER2 (2+/ISH±); от 15022,46 и выше – HER2 (3+). В случае HER2 (3+) при экспрессии *ERBB2* ниже 6000 штрих-меток результат считался ложноположительным, в случае HER2 (0) или (1+) при экспрессии *ERBB2* выше 15 000 штрих-меток – ложноотрицательным. В 18 случаях расхождения относились к подтипам опухоли РМЖ, для которых рекомендуются принципиально различные схемы лекарственной терапии, при этом в 2 случаях расхождения были в определении уровня экспрессии HER2.

Заключение. HER2-тестирование должно проводиться на образце для эксцизии (в идеале на том же блоке, который был представлен для геномного тестирования). Несмотря на корреляцию между молекулярным классом, обогащенным HER2, и ответом на терапию анти-HER2, окончательный результат определения HER2 в дискордантных случаях должен основываться на утвержденных в настоящее время анализах после валидации результатов.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, мультигенная панель, мультигенная сигнатура, молекулярная диагностика, экспрессия генов, HER2, nCounter

Для цитирования: Палтуев Р.М., Волынщикова О.А., Абдуллаева Ш.Р. и др. Оценка экспрессии *ERBB2* и HER2 при метастатическом раке молочной железы по результатам предиктивной 100-геной шкалы с использованием nCounter®. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):30–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-30-36

Assessment of *ERBB2* and HER2 expression in metastatic breast cancer using the nCounter® system and a 100-gene scale

R.M. Paltuev^{1, 2}, O.A. Volynschikova², Sh.R. Abdullaeva², S.N. Aleksakhina², A.S. Artemyeva², E.A. Baychorov³, S. Yu. Bakharev⁴, Yu.A. Belaya⁵, A.A. Bozhok⁶, V.A. Vasin⁷, V.I. Vladimirov⁸, A. Yu. Vorontsov⁹, E.A. Gaysina¹⁰, A.A. Gofman⁴, V.N. Dmitriev¹¹, E.N. Imanyitov², V.V. Klimenko², A.V. Komyakhov², M.M. Konstantinova¹, M.V. Kopp¹², A.G. Kudaybergenova², I.A. Lalak³, D.L. Matevosyan⁹, N.M. Mudzhiri¹³, O.V. Poltareva⁷, O.I. Sevryukova³, V.F. Semiglazov², T. Yu. Semiglazova², M.M. Urezkova², A.S. Chichkanova⁹, L.A. Churilova⁴, M.V. Shomova¹⁴

¹Public organization “Russian Society of Oncomammologists”; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary; 182a Oktyabrskaya St., Stavropol 355047, Russia;

⁴Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;

⁵District Clinical Hospital; 40 Kalina St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia;

⁶Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁷Ivanovo Regional Oncology Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia;

⁸Pyatigorsk Regional Oncology Dispensary; 31 Prospekt Kalinina, Pyatigorsk 357502, Russia;

⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

¹⁰Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

¹¹Belgorod Regional Oncology Dispensary; 1 Kuybysheva St., Belgorod 308010, Russia;

¹²Private Medical University “Reaviz”; 227 Chapayevskaya St., Samara 443001, Russia;

¹³Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

¹⁴Regional Clinical Oncology Dispensary; 11 Sportivnaya St., Ryazan 390011, Russia

Contacts: Ruslan Malikovich Paltuev paltuev@mail.ru

Background. Individual molecular characteristics of a tumor can serve as a basis for a tailored approach to therapy, prediction of the disease course and outcome, and timely treatment correction in cancer patients. Tumor genomic profiling allows for a more precise tumor assessment in an individual manner. Accurate identification of the HER2 status of a breast tumor is crucial for clinical decisions and appropriate treatment strategy.

Aim. To increase the efficacy of systemic therapy for breast cancer, reduce inappropriate prescribing, and ensure a tailored approach to systemic breast cancer therapy using the information on individual molecular characteristics of the tumor.

Materials and methods. We explored the expression of 100 genes involved in breast cancer development in 106 tumor samples from patients with metastatic breast cancer. We used the nCounter technology based on direct digital target detection using color-coded molecular barcodes. We analyzed the expression of 28 genes with a high predictive value for breast cancer.

Results. The nCounter technology allowed us to perform semiquantitative assessment of the expression of 28 genes in tumor tissue samples. We compared the expression of *ERBB2* and HER2. The HER2 expression between 252.32 and 6000 barcodes was equivalent to HER2 (0) status; between 6000 and 9196.25 barcodes, to HER2 (1+); between 9196.25 and 15022.46, to HER2 (2+/ISH±); and ≥15022.46 barcodes, to HER2 (3+). In case of HER2 (3+) and *ERBB2* below 6000

barcodes, the result was considered false positive. In case of HER2 (0) or (1+) and *ERBB2* above 15 000 barcodes, the result was considered false negative. In 18 tumors, the discrepancies in the results meant two principally different breast cancer subtypes requiring different treatments; in 2 cases, the discrepancies were in the level of HER2 expression.

Conclusion. HER2 testing should be performed on an excision sample (ideally on the same block that was used for genomic testing). Despite the correlation between the HER2-enriched molecular class and the response to anti-HER2 therapy, the final result on HER2 status in discordant cases should be based on currently approved assays after results validation.

Keywords: metastatic breast cancer, multigene panel, multigene signature, molecular diagnostics, gene expression, HER2, nCounter

For citation: Paltuev R.M., Volynshchikova O.A., Abdullaeva Sh.R. et al. Assessment of *ERBB2* and HER2 expression in metastatic breast cancer using the nCounter® system and a 100-gene scale. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-30-36

Введение

Данные об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли служат основой для определения персонализированного подхода к лечению, прогнозирования течения и исхода заболевания при злокачественных новообразованиях, своевременной коррекции противоопухолевой терапии.

Молекулярная и иммуногистохимическая классификации совпадают лишь частично. Методики, позволяющие более точно определять принадлежность опухоли к тому или иному молекулярному подтипу, постоянно совершенствуются как для фундаментальных исследований, так и для рутинных клинических потребностей.

Молекулярные методики оценки генетического профиля опухоли позволяют более точно изучить свойства опухоли индивидуально.

Экспрессия гена — технический термин, обозначающий активность гена. Активность оценивается с помощью подсчета молекул мРНК в определенном типе клеток или ткани. Экспрессия всех генов в конкретном образце называется генетическим профилем (генной сигнатурой, генетическим портретом), большинство опухолей демонстрируют определенные профили экспрессии, связанные со специфическими биологическими свойствами [1, 2].

Общая черта всех генных сигнатур — комбинации генов, позволяющие сделать прогноз, поскольку, по-видимому, биологическое поведение опухоли имеет генетические предпосылки.

Анализ генетического материала с помощью молекулярных методик позволяет выявить новые прогностические и предиктивные маркеры, а также генные сигнатуры, которые превосходят по своей значимости стандартные рутинные методики [3].

Точное определение HER2-статуса опухоли молочной железы необходимо для принятия клинических решений в отношении стратегии терапии. В настоящее время в качестве стандартных методов определения статуса HER2 используются иммуногистохимический (ИГХ) анализ и метод флуоресцентной гибридизации

in situ (*in situ* hybridization, ISH), которые позволяют установить число копий *ERBB2* (гена, ответственного за формирование белка HER2).

Практическую ценность для определения HER2-статуса опухоли при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) может представлять технология nCounter, позволяющая осуществлять анализ экспрессии генов путем прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов.

Цель исследования — повысить эффективность системной терапии РМЖ, снизить количество необоснованных назначений, обеспечить персонализированный подход к назначению системного лечения РМЖ с помощью данных об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли.

Материалы и методы

В рамках исследования в образцах опухолевой ткани пациенток с метастатическим РМЖ (всего 106 образцов), изучена экспрессия мРНК 100 генов, участвующих в развитии РМЖ.

Образцы опухолевой ткани (биоптаты или операционный материал) были предоставлены медицинскими учреждениями, в которых пациентки находились под наблюдением и получали лечение: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», ГАУЗ Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город», КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; БУ ХМАО — Югра «Окружная клиническая больница»; ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»; ГБУ Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер». У всех пациенток было получено письменное согласие на исследование образцов опухолевой ткани.

Анализ экспрессии генов проводили с использованием технологии nCounter, основанной на прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов (nCounter Analysis System, NanoString Technologies, США) согласно протоколу производителя.

Основные этапы технологии nCounter включают гибридизацию, пробоподготовку (отмывку не связавшихся проб, иммобилизацию проб на картридже, выравнивание в электромагнитном поле), цифровой подсчет штрих-кодов, основанный на детекции отдельных флуоресцентных меток, специфически связывающихся с последовательностями РНК исследуемых проб.

Для получения РНК из залитых парафином образцов ткани использовали набор FFPE Total RNA Purification Kit (Norgen, Канада), выделение и очистку РНК проводили согласно протоколу производителя. Технология основана на хроматографии на спин-колонках с использованием в качестве сепарационной матрицы патентованной смолы Norgen. Преимущества данной технологии: возможность анализа до 800 мишеней в 1 пробе; не требуются предварительная обратная транскрипция и амплификация; высокая воспроизводимость результатов; автоматизированный рабочий процесс; простая обработка данных; низкая чувствительность к качеству образца. Продemonстрирована сопоставимость результатов технологии nCounter с данными количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, ИГХ-исследования и ISH [4].

Сначала процесс включал депарафинизацию образцов ткани посредством серии промываний ксилолом и этанолом. Затем образцы ткани гидролизовали протеиназой К и буферным раствором для гидролиза А. Далее к лизату добавляли буферный раствор RL и этанол, полученный раствор загружали на спин-колону. Смола Norgen связывает нуклеиновые кислоты способом, который зависит от концентраций ионов. Таким образом, с колонкой связывалась только РНК, в то время как другие контаминанты удалялись с потоком или задерживались наверху смолы. Затем связанную РНК промывали прилагаемым раствором для промывания РНК А для удаления каких-либо примесей, и очищенную общую РНК элюировали раствором для элюирования А. Достоинством данной методики является очистка РНК от других клеточных компонентов без использования фенола или хлороформа, наличие и недостаточная отмывка которых могут негативно сказываться при дальнейших подсчетах количества РНК.

Состав изучаемой мультигенной сигнатуры представлен на рис. 1. Выбор генов был основан на результатах изучения данных литературы и опыта разработки других мультигенных сигнатур, а также

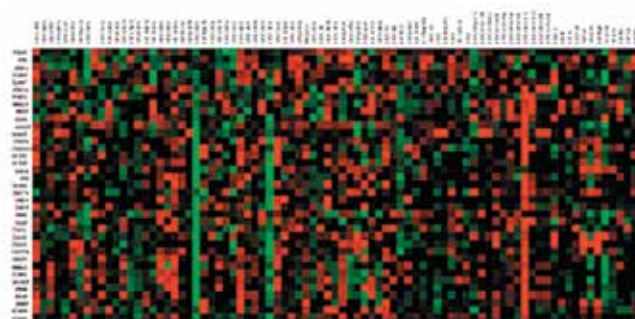


Рис. 1. Исследуемая 100-генная сигнатура для рака молочной железы (лечебно-ориентированная часть)

Fig. 1. A 100-gene signature for breast cancer (genes relevant to therapy)

оценки клинической значимости маркеров прогностических шкал.

Исследования с целью подтверждения мутации генов проводили методами секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в научном отделе биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В рамках исследования был выполнен анализ экспрессии 28 генов с высокой предиктивной значимостью: *ESR1*, *PGR*, *PIK3CA*, *BCAR4*, *BCAS2*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *FOXA1*, *ERBB2*, *EGFR*, *CDH3*, *FOXC1*, *KRT14*, *KRT5*, *CD274*, *CDK4*, *CDK6*, *P53*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *CLDN3*, *CLDN7*, *AR*, *TOP2a*, *TUBBIII*. По результатам анализа был определен молекулярный подтип опухоли, который сравнивали с результатами, полученными при проведении ИГХ-исследования в локальной лаборатории соответствующего медицинского учреждения (суррогатный подтип) [5].

Результаты

Выполнен молекулярно-генетический анализ с использованием технологии nCounter 106 образцов опухоли пациенток с метастатическим РМЖ.

Изучение образцов опухолевой ткани с использованием технологии nCounter позволило описать для каждого из выбранных 28 генов уровни экспрессии, соответствующие оценкам «1+», «2+» и «3+».

Проведено сравнение экспрессии *ERBB2* и HER2 в опухолевой ткани.

Для гена *ERBB2* был установлен диапазон уровня экспрессии, соответствующий ложноположительным и ложноотрицательным результатам ИГХ-исследования статуса опухоли в отношении HER2-рецепторов, что позволяет обеспечить выбор оптимальной тактики лечения.

Уровень экспрессии HER2 от 252,32 до 6000 штрих-меток соответствовал оценке HER2 (0); от 6000 до 9196,25 штрих-меток — HER2 (1+); от 9196,25 до 15022,46 — HER2 (2+/ISH±); от 15022,46 и выше — HER2 (3+).

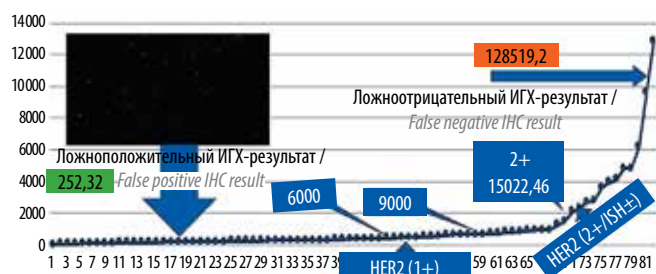


Рис. 2. Экспрессия *ERBB2* при метастатическом раке молочной железы, определенная с помощью технологии nCounter

Fig. 2. *ERBB2* expression in metastatic breast cancer analyzed using the nCounter technology

В случае HER2 (3+), наблюдаемом при экспрессии *ERBB2* ниже 6000 штрих-меток, результат считался ложноположительным, в случае HER2 (0) или (1+) при экспрессии *ERBB2* выше 15000 штрих-меток — ложноотрицательным (рис. 2).

В 18 случаях (из 106 исследованных образцов) расхождения относились к подтипам опухоли РМЖ, для которых рекомендуются принципиально различные схемы лекарственной терапии, при этом в 2 случаях расхождения были в определении уровня экспрессии HER2.

Обсуждение

HER2+ РМЖ характеризуется гиперэкспрессией при ИГХ-исследовании либо амплификацией при ISH. Гиперэкспрессия HER2 — показание к применению анти-HER2-терапии. Регистрация и внедрение в клиническую практику препаратов из группы конъюгатов моноклональных антител (antibody-drug conjugates, ADC), демонстрирующих эффективность при низком уровне экспрессии HER2, обуславливают важность точного определения HER2-статуса опухоли. В исследовании DESTINY-Breast04 трастузумаб дерукстекал (ADC-препарат) продемонстрировал снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 50 % (отношение рисков 0,50; 95 % доверительный интервал 0,40–0,63; $p < 0,001$) [6].

Однако клинические и молекулярные особенности РМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 (HER2-low) еще предстоит выяснить. F. Schettini и соавт. провели ретроспективное исследование клинко-патологических данных 3689 пациентов с HER2-отрицательным РМЖ в сравнении с результатами PAM50. Доля HER2-low была выше при гормоноположительном заболевании (65,4 %), чем при трижды негативном РМЖ (36,6 %). При HER2-low уровни экспрессии *ERBB2* были выше при гормоноположительном заболевании, чем при трижды негативном. Воспроизводимость результатов HER2-low среди патологоанатомов была субоптимальной [7]. Это исследование подчеркивает большую биологическую гетерогенность РМЖ

с низким уровнем экспрессии HER2 и необходимость внедрения воспроизводимых и чувствительных анализов для измерения низкой экспрессии HER2.

Высокая корреляция между генным статусом HER2 и уровнем мРНК HER2 хорошо документирована. Для анализа мРНК HER2 применяется несколько методик, в том числе количественные, такие как количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени. Однако эти методы не нашли широкого применения в клинической практике и в настоящее время не признаны в качестве альтернативных методов оценки HER2-статуса в диагностической практике.

Тесты на экспрессию генов, такие как Oncotype Dx и Prosigna, в настоящее время используются в некоторых случаях для оценки ER-положительного/HER2-статуса. Oncotype Dx позволяет определить уровень мРНК HER2, а Prosigna — внутренний подтип (например, HER2-обогащенный). Следует отметить, что существует лишь незначительная корреляция между внутренним подтипом, установленным с помощью профилирования экспрессии генов, и клиническим уровнем HER2-реакции; до трети HER2-обогащенных опухолей являются HER2-отрицательными при использовании общепринятых методик и примерно треть HER2-положительных опухолей классифицируются как не-HER2-обогащенные. Тем не менее в случае несоответствия результатов клинического теста на экспрессию генов данным клинического исследования необходимо пересмотреть результаты анализа на HER2, и, если первоначальный HER2-статус был установлен при трепанобиопсии, следует рассмотреть возможность проведения повторного HER2-тестирования.

HER2-тестирование должно быть проведено на образце для эксцизии (в идеале на том же блоке, который был представлен для геномного тестирования). Несмотря на корреляцию между молекулярным классом, обогащенным HER2, и ответом на анти-HER2-терапию, окончательный результат определения HER2 в дискордантных случаях должен основываться на утвержденных в настоящее время анализах после валидации результатов. Результаты геномных анализов не должны использоваться для определения HER2-статуса опухоли как положительного или отрицательного для клинического лечения.

Методы NGS, такие как секвенирование всего генома, находят все большее применение в клинической практике. Методы NGS могут помочь выявить *ERBB2*-активирующие мутации и увеличение количества копий HER2, а также составить список генов, предположительно коррелирующих с ответом или резистентностью к терапии HER2 [8]. Однако их использование в клинической практике для определения HER2-статуса еще предстоит оценить: надежность NGS-анализа для выявления HER2-статуса, критерии определения HER2-положительности и доказательства

в пользу применения NGS в качестве предиктора ответа на анти-HER2-терапию по сравнению с существующими утвержденными анализами. В опухолях, в которых результаты HER2 по данным NGS не совпадают с результатами одобренных анализов (ИГХ-исследование и/или ISH), HER2-статус определяется в соответствии с результатами одобренных анализов.

О. Martinez-Sáez и соавт. опубликовали исследование, основанное на результатах определения мутации *PIK3CA* у 6338 пациентов с РМЖ, в котором была определена группа пациентов с HER2-положительным РМЖ с мутацией *PIK3CA*. Доля пациентов, имеющих сопряжение 2 предикторов – HER2 и *PIK3CA*, составила 31 % [9].

В 2022 г. было начато исследование ALPHABET – рандомизированное исследование фазы III, в котором оценивается применение комбинации алпелисиб + трастузумаб с фулвестрантом или без него при ранее

леченном HER2-положительном распространенном РМЖ с мутацией *PIK3CA* [10].

Сведения об индивидуальном профиле опухоли расширяют представления о гетерогенности опухолевого процесса, позволяют проводить сбор данных о предиктивной и прогностической значимости отдельных биомаркеров и формировать базу для развития персонализированного подхода к терапии РМЖ [5].

Выводы

HER2-тестирование должно быть проведено на образце для эксцизии (в идеале на том же блоке, который был представлен для геномного тестирования). Несмотря на корреляцию между молекулярным классом, обогащенным HER2, и ответом на терапию анти-HER2, окончательный результат определения HER2 в дискордантных случаях должен основываться на утвержденных в настоящее время анализах после валидации результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bertucci F, Finetti P, Cervera N. Gene expression profiling and clinical outcome in breast cancer. *J Int Biology* 2006;4(10):429–43. DOI: 10.1089/omi.2006.10.429
- Cowin P.A., Anglesio M., Etemadmoghadam D. Profiling the cancer genome. *Ann Rev Gen Hum Genet* 2010;11:133–59. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141536
- Van de Vijver M.J. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Arch* 2014;464(3):283–91. DOI: 10.1007/s00428-014-1539-0
- Hurvitz S.A., Gonçalves A., Rugo H.S. Talazoparib in patients with a germline BRCA-mutated advanced breast cancer: detailed safety analyses from the phase III EMBRACA Trial. *Oncologist* 2020;25(3):439–50. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0493
- Палтуев Р.М., Алексахина С.Н., Артемьева А.С. и др. Предиктивная 100-генная шкала. Анализ диагностической эффективности при метастатическом раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):69–81. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81
- Paltuev R.M., Aleksakhina S.N., Artemyeva A.S. et al. Predictive multigenic scale. Analysis of own results in metastatic breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):69–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81
- Modi Sh., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
- Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F. et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *Breast Cancer* 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41523-020-00208-2
- Rakha E.A., Tan P.H., Quinn C. et al. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol* 2023;76(4):217–27. DOI: 10.1136/jcp-2022-20863
- Martinez-Sáez O., Chic N., Pascual T. et al. Frequency and spectrum of *PIK3CA* somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):45. DOI: 10.1186/s13058-020-01284-9
- Perez-Fidalgo J.A., Criscitiello C., Carrasco E. et al. A phase III trial of alpelisib + trastuzumab ± fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in HER2+ *PIK3CA*-mutated breast cancer. *Future Oncol* 2022;18(19):2339–49. DOI: 10.2217/fon-2022-0045

Благодарность. Авторы выражают благодарность за поддержку исследования д.м.н., профессору, директору ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Беляеву Алексею Михайловичу; к.м.н., главному врачу ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Гамаюнову Сергею Викторовичу; д.м.н., главному врачу КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» Вихлянову Игорю Владиславовичу; к.м.н., главному врачу ОБУЗ ИО «Ивановский областной онкологический диспансер» Козлову Владимиру Александровичу; главному врачу ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер» Чистякову Валерию Михайловичу; главному врачу ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» Хурцеву Константину Владимировичу; главному врачу ОБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер» Шаманову Андрею Валерьевичу; д.м.н., главному врачу ГАУЗ Тюменской области МКМЦ «Медицинский город» Тамразову Расиму Ильхамовичу; главному врачу БУ ХМАО – Югра «Окружная клиническая больница» Кутефа Елене Ивановне; главному врачу ГБУ Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер» Григорьеву Алексею Викторовичу.

Acknowledgement. We thank A.M. Belyaev, PhD, MD, DSc, Director of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center; S.V. Gamayunov, PhD, MD, Head of Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; I.V. Vikhlyanov, PhD, MD, DSc, Head of Altai Regional Oncology Dispensary; V.A. Kozlov, PhD, MD, Head of Ivanovo Regional Oncology Dispensary; V.M. Chistyakov, Head of Pyatigorsk Regional Oncology Dispensary; K.V. Khurtsev, Head of Stavropol Regional Clinical Oncology Dispensary; A.V. Shamanov, Head of Belgorod Regional Oncology Dispensary; R.I. Tamrazov, PhD, MD, DSc, Head of the Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; E.A. Kutefa, Head of the District Clinical Hospital of Khanty-Mansi Autonomous Okrug—Yugra; A.V. Grigoryev, Head of Ryazan Regional Clinical Oncology Dispensary.

Вклад авторов

Р.М. Палтуев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.С. Артемьева, С.Ю. Бахарев, О.И. Севрюкова, М.М. Урезкова: проведение иммуногистохимических исследований;
С.Н. Алексахина, Е.Н. Имянитов, Н.М. Муджири: проведение молекулярно-генетических исследований;
А.Г. Кудайбергенова: проведение иммуногистохимических исследований, сбор и анализ данных;
О.А. Волинщикова, Ш.Р. Абдуллаева, Э.А. Байчоров, А.А. Божок, Ю.А. Белая, В.А. Васин, В.И. Владимиров, А.Ю. Воронцов, Е.А. Гайсина, А.А. Гофман, В.Н. Дмитриев, В.В. Клименко, А.В. Комяхов, М.М. Константинова, М.В. Копп, И.А. Лалак, Д.Л. Матевосян, О.В. Полтарева, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Чичканова, Л.А. Чурилова, М.В. Шомова: сбор и анализ данных.

Authors' contribution

R.M. Paltuev: developing the study design, performing data collection and analysis, writing the article;
A.S. Artemyeva, S.Yu. Bakharev, O.I. Sevryukova, M.M. Urezkova: performing immunohistochemical examinations;
S.N. Aleksakhina, E.N. Imyanitov, N.M. Mudzhiri: performing immunohistochemical examinations;
A.G. Kudaybergenova: performing immunohistochemical examinations, data collection and analysis;
O.A. Volynshchikova, Sh.R. Abdullaeva, E.A. Baychorov, A.A. Bozhok, Yu.A. Belaya, V.A. Vasin, V.I. Vladimirov, A.Yu. Vorontsov, E.A. Gaysina, A.A. Gofman, V.N. Dmitriev, V.V. Klimenko, A.V. Komyakhov, M.M. Konstantinova, M.V. Kopp, I.A. Lalak, D.L. Matevosyan, O.V. Poltareva, V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova, A.S. Chichkanova, L.A. Churilova, M.V. Shomova: data collection and analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
О.А. Волинщикова / O.A. Volynshchikova: <https://orcid.org/0009-0001-9454-1320>
Ш.Р. Абдуллаева / Sh.R. Abdullaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>
С.Н. Алексахина / S.N. Aleksakhina: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>
А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
Э.А. Байчоров / E.A. Baychorov: <https://orcid.org/0000-0002-6292-1775>
Ю.А. Белая / Yu.A. Belaya: <https://orcid.org/0009-0006-0709-3686>
В.Н. Дмитриев / V.N. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-5523-5718>
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
В.В. Клименко / V.V. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>
М.В. Копп / M.V. Kopp: <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>
А.Г. Кудайбергенова / A.G. Kudaybergenova: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>
Н.М. Муджири / N.M. Mudzhiri: <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
М.М. Урезкова / M.M. Urezkova: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>
М.В. Шомова / M.V. Shomova: <https://orcid.org/0000-0002-6235-0925>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Компания «Новартис» предоставила грант на проведение исследования.

Funding. Novartis provided a grant for the study.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на использование своих персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to the use of their personal data.

Статья поступила: 14.08.2023. **Принята к публикации:** 19.09.2023.

Article submitted: 14.08.2023. **Accepted for publication:** 19.09.2023.