

К.В. Коньшев¹, С.В. Сазонов^{1,2}

ИССЛЕДОВАНИЕ HER2/NEU-СТАТУСА КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РЕГИОНАРНОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ В СЛУЧАЯХ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ (2+) УРОВНЕМ ЭКСПРЕССИИ HER2/NEU В ТКАНИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

¹Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация;²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация*K.V. Konyshev¹, S.V. Sazonov^{1,2}*

STUDY OF HER2/NEU STATUS OF LOCOREGIONALLY METASTASIZING BREAST CANCER CELLS IN THE CASES WITH EQUIVOCAL (2+) LEVEL OF HER2/NEU ONCOPROTEIN EXPRESSION IN PRIMARY TUMOR TISSUE

¹Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Цель исследования — сравнить уровни экспрессии белка Her2/neu в ткани первичной опухоли и регионарных метастазов рака молочной железы (РМЖ) в группе с неопределенным уровнем экспрессии этого маркера (2+), а также сопоставить Her2/neu-статусы первичной и метастатической опухолей. **Материалы и методы.** На материале первичной опухоли и регионарных метастазов 25 больных РМЖ с неопределенным уровнем экспрессии Her2/neu (2+) в клетках первичной опухоли, не имевших неоадьювантной терапии, выполнялось ИГХ-исследование Her2/neu (клон 4B5, Ventana). В ткани первичного очага также исследовался уровень амплификации гена Her2/neu SISH-методом (Ventana). Оценка результатов реакций ИГХ и SISH проводилась в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013 года. Сравнивались уровни экспрессии белка Her2/neu и Her2/neu-статусы первичного и метастатического РМЖ. Для статистической обработки использовались знаково-ранговый тест Уилкоксона, точный тест Фишера и каппа Коэна. **Результаты.** Из 25 исследованных случаев в 80% уровень экспрессии Her2/neu в метастазах ниже, чем в первичной опухоли (0 или 1+), в 4% — выше (3+), в 16% — не отличался (2+) ($p < 0,05$, точный тест Фишера). Медиана уровня экспрессии Her2/neu в ткани метастазов составляла 1+ (межквартильный размах 1), отличия от уровня экспрессии в первичной опухоли достоверны ($p < 0,001$, знаково-ранговый тест Вилкоксона). Из 25 исследованных случаев в 20% обнаружена амплификация гена Her2/neu в ткани первичного очага, причем в 4% и уровень экспрессии Her2/neu в ткани метастаза был высоким (3+). Her2/neu-статусы первичной и метастатической опухолей совпали в 84% случаев (95% ДИ 63,1-94,8%). Значение каппы Коэна для положительных и отрицательных Her2/neu-статусов ткани первичной и метастатической опухоли

Abstract. Purpose: to compare Her2/neu protein expression and Her2/neu statuses of primary breast cancer (BC) and its local metastases in cases with equivocal (2+) expression of this marker in primary tumor (PT). **Material and methods.** Her2/neu immunohistochemical study (Ventana) of PT and local metastases by 25 BC patients with equivocal (2+) Her2/neu expression in PT was performed. Her2/neu gene amplification in PT was evaluated by SISH (Ventana). ASCO/CAP guidelines were used. Her2/neu expression and statuses of PT and metastases were compared using Wilcoxon and Fisher exact probability tests, Cohen's kappa was also used. **Results.** Of 25 studied cases in 80% Her2/neu expression in metastases was lower (0, 1+), in 4% higher (3+), in 16% the same (2+) if compared with PT. Her2/neu expression median was 1+ (IQR 1) in metastases, difference with PT was significant ($p < 0.001$, Wilcoxon signed rank test). Frequency of cases with decreasing level of Her2/neu while metastasizing (80%) is significantly higher than frequency of cases with increasing of such level (4%) ($p < 0.05$, Fisher exact probability test). Of 25 studied cases 20% had amplified Her2/neu gene in PT and in 4% metastasis had 3+ protein expression. Frequency of the same Her2/neu statuses of the primary tumor and metastasis was 84% (95% CI was 63.1–94.8%). Cohen's kappa was 0.29 (fair agreement of positive and negative Her2/neu statuses of PT and metastasis).

Keywords: breast carcinoma, immunohistochemistry, SISH, Her2/neu, tumor heterogeneity, metastasizing

лей составило 0,29 (умеренная сходимость результатов).

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимия, SISH, Her2/neu, гетерогенность опухоли, метастазирование

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Коньшев Константин Вячеславович
kon-konyshev@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Konstantin V. Konyshev
kon-konyshev@yandex.ru

Дата поступления 23.01.2018

Received 23.01.2018

Образец цитирования:

К.В. Коньшев, С.В. Сазонов. Исследование HER2/NEU-статуса клеток рака МОЛОЧНОЙ железы при регионарном метастазировании в случаях с неопределенным (2+) уровнем экспрессии HER2/NEU в ткани первичной опухоли. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №1, с. 48–54, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-48-54

For citation:

K.V. Konyshev, S.V. Sazonov. Study of HER2/NEU Status of Locoregionally Metastasizing Breast Cancer Cells in the Cases with Equivocal (2+) Level of HER2/NEU Oncoprotein Expression in Primary Tumor Tissue. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 1, pp. 48–54. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-48-54 (In Russ)

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей опухолевой нозологией среди женщин как по заболеваемости (более 1300000 случаев в год), так и по смертности (более 458300 случаев в год) в мире [1]. Распространенность РМЖ превышает распространенность опухолей любой другой локализации более, чем в два раза [2]. При этом РМЖ — гетерогенное заболевание, различные подгруппы которого отличаются по прогностическим и предиктивным характеристикам. Существует ряд подходов к исследованию опухолевой ткани с последующим отнесением случая к определенной подгруппе, включающий в себя как молекулярно-биологические методы исследования мультигенных сигнатур опухоли, так и суррогатный иммуногистохимический (ИГХ) метод оценки уровня экспрессии опухолевых биомаркеров. Последний метод является наиболее распространенным в мире ввиду умеренной стоимости исследования и высокой достоверности результатов для оценки прогноза и выбора персонализированной терапии [3]. «Золотым стандартом» ИГХ-исследования РМЖ является т.н. ИHC4, панель из четырех биомаркеров, включающая в себя рецепторы к эстрогену (ER), рецепторы к прогестерону (PR), Her2/neu и маркер пролиферации Ki67 [4]. ИГХ-исследование Her2/neu в случае неопределенного уровня экспрессии (2+) должно быть дополнено молекулярно-генетическим исследованием амплификации гена *ErbB2* методом гибридизации *in situ* (ISH).

Her2/neu представляет собой рецепторную тирозинкиназу семейства *ErbB*, объединяющего различные ва-

рианты рецепторов к эпидермальному фактору роста. Особенностью Her2/neu является отсутствие необходимости в присоединении конкретного лиганда для активации соответствующего сигнального пути, ведущего к реализации клеткой опухолевых свойств, что делает экспрессию данной молекулы на мембране клетки одним из ключевых элементов для определения прогноза, а также ответа на таргетную терапию анти-Her2-антителами. Клинически значимым является положительный или отрицательный Her2/neu-статус опухоли, причем положительным статус признается в случае экспрессии белка Her2/neu, определяемой методом ИГХ, на уровне 3+ или в случае положительной амплификации гена *ErbB2*, определяемой методом ISH, а отрицательным — в случае экспрессии белка на уровне 0 или 1+ или при отрицательной амплификации гена *ErbB2*.

Рекомендации ASCO/CAP 2013 года предусматривают оценку Her2/neu-статуса метастатической ткани рака молочной железы в тех случаях, когда метастатический очаг развивается метакронно [5], при этом в рекомендациях согласительных конференций St. Gallen 2015 и 2017 годов предусмотрено исследование Her2/neu-статуса только первичной опухоли [6, 7]. По мнению ряда авторов, различия статуса первичной опухоли и метастазов, продемонстрированные в ряде исследований, могут вести к неэффективности таргетной терапии и неточной оценке прогноза [8, 9, 10].

В большинстве доступных работ показано существование феномена гетерогенности опухоли, прояв-

ляющейся в несоответствии Her2/neu-статусов первичной и метастатической опухолей при раке молочной железы [11]. Однако данные о частотах и направлениях изменений Her2/neu-статуса опухоли при метастазировании разнородны и не позволяют сделать вывод о закономерностях, связанных с этими изменениями [12, 13].

Причины различий уровней экспрессии Her2/neu в клетках первичной опухоли и регионарных метастазов не выяснены до конца. Предполагается, что этот феномен может наблюдаться вследствие клональной селекции опухолевых клеток в результате лекарственного давления или в силу биологических причин, биологической эволюции опухолевых клеток, или как артефакт, связанный с ошибками на разных этапах обработки и оценки материала [14].

В связи с отсутствием единого мнения о биологических причинах различий уровней экспрессии Her2/neu в ткани первичной и метастатической опухолей при РМЖ и значимости таких различий для оценки прогноза заболевания и принятия терапевтических решений, а также о закономерностях изменений иммунофенотипа опухоли при метастазировании, исследования различий уровней экспрессии онкобелка Her2/neu клетками первичной опухоли и регионарных метастазов являются актуальными. Среди случаев инвазивного РМЖ особого внимания заслуживает группа с неопределенным уровнем экспрессии Her2/neu в клетках первичной опухоли (2+), в связи с чем представляется актуальным вопрос, изменится ли уровень экспрессии белка Her2/neu при метастазировании этой категории опухолей и как в таких случаях соотносится Her2/neu-статус ткани первичной опухоли, определенный с помощью ISH, со статусом метастатической опухолевой ткани.

Целью данного исследования стало выявить различия уровней экспрессии онкобелка Her2/neu (2+) в клетках регионарных метастазов и первичной опухоли при раке молочной железы в группе с неопределенным уровнем экспрессии этого биомаркера в ткани первичного очага, оценить степень этих отличий, а также сопоставить Her2/neu-статус ткани первичной и метастатической опухолей.

Материал и методы

В исследование вошли 25 пациенток с инвазивным неспецифическим раком молочной железы, имеющих регионарные метастазы, не получавших до операции химио- или радиотерапию, с неопределенным уровнем экспрессии Her2/neu (2+) в клетках первичной опухоли. Гистологические препараты первичной опухоли и регионарных лимфоузлов были пересмотрены для подтверждения диагноза инвазивного неспецифического рака молочной железы и метастатического

поражения регионарных лимфатических узлов.

Фиксированная формалином, залитая в парафиновые блоки ткань первичной опухоли и регионарных метастазов исследовалась иммуногистохимическим методом, ткань первичной опухоли дополнительно исследовалась методом хромогенной гибридизации *in situ* (SISH). Для проведения ИГХ-исследования с блоков изготавливались срезы толщиной 4 мкм, депарафинировались, обрабатывались и окрашивались моноклональными антителами к Her2/neu (Ventana, клон 4B5) с использованием автостейнера Ventana Benchmark GX (Ventana, США). Оценка уровня экспрессии проводилась в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013 года. Для выполнения гибридизации *in situ* изготавливались срезы толщиной 3 мкм, SISH-исследование проводилось в иммуностейнере Ventana Benchmark XT (Ventana, США), с использованием систем визуализации UltraView Red ISH DNP, UltraView SILVERISH и зонда INFORM HER2 DualISH DNA Probe Cocktail. Наличие или отсутствие амплификации гена *ErbB2* определялось путем подсчета сигналов HER2/CEP17 в ядрах 20 опухолевых клеток [1].

Положительный или отрицательный Her2/neu-статус определялся в первичной опухоли в соответствии с результатом SISH-исследования (наличие или отсутствие амплификации гена). В метастатической опухоли случаям с уровнем экспрессии Her2/neu 3+ присваивался положительный статус, а случаям с другими уровнями экспрессии (0, 1+, 2+) присваивался отрицательный статус.

При статистической обработке для сравнения частот повышения и понижения уровня экспрессии Her2/neu при метастазировании использовался точный тест Фишера, для сравнения уровней экспрессии Her2/neu в ткани первичной и метастатической опухолей использовался знаково-ранговый тест Вилкоксона, для оценки сходимости частот положительных и отрицательных Her2/neu-статусов первичной опухоли, определенной методом SISH, и метастатической опухоли, определенной методом ИГХ, рассчитывалась каппа Коэна. Наблюдаемые различия считались достоверными при уровне значимости $\leq 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программ Gretl и MS Excel 2007 согласно общепринятым методам.

Результаты и обсуждение

Уровень экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли у всех пациенток составлял 2+, медиана значений уровня экспрессии Her2/neu в ткани метастазов составляла 1+ (межквартильный размах — 1), полученные различия достоверны ($p < 0,001$, знаково-ранговый тест Вилкоксона) (рис. 1). При этом уровень экспрессии Her2/neu был выше в ткани метастазов в 1 случае (4%, 95% ДИ 0,2–22,3%), понизился в 20 слу-

чаях (80%, 95% ДИ 58,7–92,4%), остался прежним в 4 случаях (16%, 95% ДИ 5,2–36,9%). При сравнении частот случаев с понижением и повышением уровня экспрессии Her2/neu при регионарном метастазировании обнаружено достоверное преобладание частоты случаев с понижением уровня экспрессии Her2/neu при метастазировании ($p < 0,05$, точный тест Фишера) (рис. 2).

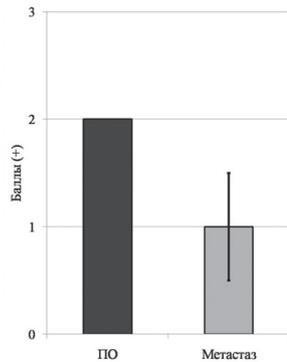


Рис. 1. Уровни экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли (ПО) и регионарных метастазов при раке молочной железы в случаях с неопределенным уровнем экспрессии (2+) Her2/neu в ткани первичной опухоли.

Fig. 1. Her2/neu expression levels in primary tumor and locoregional metastases of breast cancer in cases with equivocal (2+) Her2/neu expression level in primary tumor.

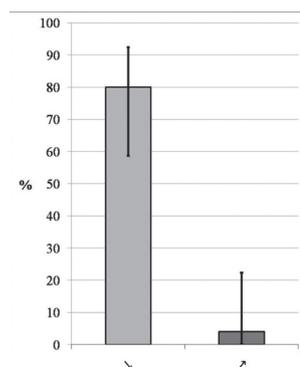


Рис. 2. Частоты случаев с понижением и с повышением уровня экспрессии Her2/neu при регионарном метастазировании рака молочной железы в исследованной группе случаев.

Fig. 2. Proportions of cases with decreasing and increasing Her2/neu expression level during locoregional metastasizing of breast cancer in studied cases.

Из 25 случаев, включенных в исследование, в 5-и ткань первичной опухоли имела Her2/neu-положительный статус (обнаружена амплификация гена Her2/neu), в 20 случаях — Her2/neu-отрицательный статус (отсутствие амплификации гена Her2/neu). В одном случае метастатическая опухоль имела Her2/neu-положительный статус (уровень экспрессии 3+), причем в этом случае и статус пер-

вичной опухоли был положительным. Частота совпадения Her2/neu-статусов ткани первичной опухоли и регионарных метастазов составила 84% (95% ДИ 63,1–94,8%) (рис. 3). Для оценки сходимости частот положительных и отрицательных Her2/neu-статусов первичной и метастатической опухолей была рассчитана каппа Коэна, значение которой составило 0,29, что соответствует умеренному уровню сходимости.

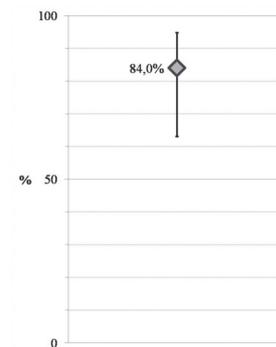


Рис. 3. Частота совпадений Her2/neu-статусов ткани первичной опухоли и регионарных метастазов в исследованной группе случаев.

Fig. 3. Frequency of concordant Her2/neu statuses of primary tumor and locoregional metastases of breast cancer in studied cases.

Гиперэкспрессия онкобелка Her2/neu (оцениваемая как 3+) на клетках опухоли возникает, как правило, вследствие амплификации гена *ErbB2*. В таких случаях онкогенные эффекты белка Her2/neu, приводящие к активации клеточных сигнальных путей MAPK и PI3K, очень выражены, поскольку количество молекул Her2/neu на мембране опухолевой клетки многократно превосходит количество таких молекул на мембранах опухолевых клеток в случаях с другими уровнями экспрессии Her2/neu в опухолевой ткани [15].

Экспрессия онкобелка Her2/neu на мембране опухолевых клеток при раке молочной железы на уровне 2+, как правило, возникает в случае активной транскрипции неамплифицированного гена *ErbB2*. При этом количество молекул Her2/neu на мембране опухолевых клеток недостаточно для возникновения выраженных онкогенных эффектов. Транскрипция гена *ErbB2* регулируется молекулами ряда кофакторов, в частности, принадлежащими к семейству AP-2 (AP-2 α и AP-2 γ) и SRC [16, 17]. При условии достаточного количества молекул таких кофакторов происходит транскрипция гена *ErbB2*, приводящая к синтезу умеренного количества его белкового продукта — молекул Her2/neu.

В случаях с неопределенным уровнем экспрессии онкобелка Her2/neu (2+) развитие опухоли происходит за счет других механизмов активации различных этапов онкогенеза, в том числе, метастазирования [18]. При этом кофакторы транскрипции AP-2 и SRC, не-

обходимые для их реализации, могут быть вовлечены в процессы транскрипции различных генов и не участвовать в транскрипции *ErbB2*. В таком случае экспрессия онкобелка Her2/neu клетками метастазов будет отсутствовать [19].

В люминальных подтипах рака молочной железы основным внутриклеточным активатором онкогенных механизмов является молекула рецептора к эстрогену. Ядерные рецепторы к эстрогену способны образовывать комплексы с молекулами SRC и изменять соотношение молекул AP-2α и AP-2γ, что ведет к существенному снижению транскрипции гена *ErbB2* [20]. В большинстве случаев, включенных в данную работу, при неопределенном уровне экспрессии Her2/neu (2+) и умеренном уровне экспрессии рецепторов к эстрогену в ткани первичной опухоли наблюдалось

одновременное снижение уровня экспрессии Her2/neu до уровня экспрессии 1+ или 0 и повышение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену до высокого уровня в ткани метастазов [21].

Выводы

1. В случаях с неопределенным уровнем экспрессии онкобелка Her2/neu (2+) в ткани первичной опухоли при раке молочной железы уровень экспрессии этого биомаркера понижается при регионарном метастазировании.

2. Her2/neu-статус опухолевой ткани сохраняется при метастазировании рака молочной железы в случаях с неопределенным уровнем экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Пожарисский К.М. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей. М.: Практическая медицина; 2014.
2. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. WHO Classification of Tumors of the Breast. Lyon: IARC; 2012.
3. Кит О.И., Дерижанова И.С., Карнаухов Н.С. Вопросы классификации нейроэндокринных опухолей желудка. Вопросы онкологии. 2016; 62 (5): 573-579.
4. Бриллиант А.А., Бриллиант Ю.М., Сазонов С.В. Индекс Ki-67 в иммуногистохимических подтипах инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2016; 21 (4): 248-249.
5. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H. et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Arch. Pathol. Lab. Med. 2014; 138 (2): 241-56.
6. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., Gelber R.D., Gnant M., Piccart-Gebhart M. et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann. Oncol. 2015; 26 (8): 1533-1546.
7. Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. Breast Care. 2017; 12 (2): 102-107.
8. Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. Ann. Oncol. 2010; 21 (6): 1254-1261.
9. Ufen M.-P., Kohne C.H., Wischneswky M., Wolters R., Novopashenny I., Fischer J., et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past?.

REFERENCES

1. Frank G.A., Zavalishina L.Je., Pozharisskij K.M. Breast cancer. Practical Guideline for Doctors. Moscow: Prakticheskaja medicina. 2014. 176 p. (In Russ).
2. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. WHO Classification of Tumors of the Breast. Lyon: IARC; 2012.
3. Kit O.I., Derizhanova I.S., Karnauhov N.S. Issues on classification of gastric neuroendocrine tumors . Problems in oncology = Voprosy onkologii. 2016; 62 (5): 573-579 (In Russ.)
4. Brilliant A.A., Brilliant Yu.M., Sazonov S.V. Ki-67 index in invasive breast cancer surrogate subtypes. The Journal malignant tumors = Zlokachestvennyye opuholi. 2016; 21 (4): 248-249 (In Russ.).
5. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H. et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. Arch. Pathol. Lab. Med. 2014; 138 (2): 241-56.
6. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., Gelber R.D., Gnant M., Piccart-Gebhart M. et al. Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann. Oncol. 2015; 26 (8): 1533-1546.
7. Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment; Breast Care. 2017; 12 (2): 102-107.
8. Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. Ann. Oncol. 2010; 21 (6): 1254-1261.
9. Ufen M.-P., Kohne C.H., Wischneswky M., Wolters R., Novopashenny I., Fischer J., et al. Metastatic breast

Ann. Oncol. 2013; 25 (1): 95–100.

10. Кобышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение экспрессии рецепторов к эстрогену клетками карциномы молочной железы при регионарном метастазировании. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015; 53 (2): 4-6

11. Sazonov S.V., Konyshev K.V. Her2/neu in local metastases and primary focus of breast cancer. Virchows Archiv. 2015; 467 (S1): S55.

12. Кобышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В., Лентьев С.Л. Her2/neu-статус первичной опухоли и регионарных метастазов при раке молочной железы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2015; 54 (3): 40-42.

13. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., Bagnardi V., Viale G., Curigliano G., et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur. J. Cancer. 2014; 50 (2): 277–289.

14. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). Breast. Cancer. Res. 2010; 12 (6): R92.

15. Moasser M.M. The oncogene HER2; Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007; 26 (45): 6469–6487.

16. Hurst H.C. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: the ERBB2 promoter and its exploitation for cancer treatment. Breast cancer res. 2001; 3 (6): 395–398.

17. Sazonov S., Brilliant A., Brilliant Y. Proliferation of cancer stem cells in triple negative breast cancer. The Breast. 2017; 32 (S1): S29-S30.

18. Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю. Стволовые клетки, их свойства, источники получения и роль в регенеративной медицине. Екатеринбург; 2016.

19. Мнихович М.В., Мидибер К.Ю., Галлямова А.Р. и др. Иммуногистохимическая оценка экспрессии кадгерин-катенинового комплекса при раке молочной железы. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017; 6 (1): 63-68.

20. Powe D.G., Akhtar G., Habashy H.O., Abdel-Fatah T., Rakha E.A., Green A.R. et al. Investigating AP-2 and YY1 protein expression as a cause of high HER2 gene transcription in breast cancers with discordant HER2 gene amplification. Breast. Cancer. Res. 2009; 11 (6): R90.

21. Кобышев К.В., Сазонов С.В. Возможный механизм изменений уровней экспрессии рецепторов к эстрогену и онкобелка HER2/NEU в опухолевой ткани при регионарном метастазировании карциномы молочной железы. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4 (4): 58-59.

cancer: are we treating the same patients as in the past?. Ann. Oncol. 2013; 25 (1): 95–100.

10. Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Change of estrogen receptor expression in breast cancer cells in locoregional metastases. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2015; 53 (2): 4-6 (In Russ.)

11. Sazonov S.V., Konyshev K.V. Her2/neu in local metastases and primary focus of breast cancer. Virchows Archiv. 2015; 467 (S1): S55.

12. Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Her2/neu-status of the primary tumor and locoregional metastases in breast cancer. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2015. No. 54 (3), pp. 40-42 (In Russ.)

13. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., Bagnardi V., Viale G., Curigliano G., et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur. J. Cancer. 2014; 50 (2): 277–289.

14. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). Breast. Cancer. Res. 2010; 12 (6): R92.

15. Moasser M.M. The oncogene HER2; Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007; 26 (45): 6469–6487.

16. Hurst H.C. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: the ERBB2 promoter and its exploitation for cancer treatment. Breast cancer res. 2001; 3 (6): 395–398.

17. Sazonov S., Brilliant A., Brilliant Y. Proliferation of cancer stem cells in triple negative breast cancer. The Breast. 2017; 32 (S1): S29-S30.

18. Yastrebov A.P., Grebnev D.Y., Maklakova I.Y. The stem cells, their properties, and the sources of the role in regenerative medicine. Ekaterinburg; 2016 (In Russ.).

19. Mnychovich M.V., Midib K.Yu., Galliamova A.R., et al. Immunohistochemical evaluation of cadherin-catenin complex expression in breast cancer. Journal of Anatomy and Histopathology [Zhurnal anatomii i gistopatologii]. 2017. No. 6 (1). pp. 63-68 (In Russ.).

20. Powe D.G., Akhtar G., Habashy H.O., Abdel-Fatah T., Rakha E.A., Green A.R. et al. Investigating AP-2 and YY1 protein expression as a cause of high HER2 gene transcription in breast cancers with discordant HER2 gene amplification. Breast. Cancer. Res. 2009; 11 (6): R90.

21. Konyshev K.V., Sazonov S.V. Possible mechanism of estrogen receptor and Her2/neu oncoprotein expression levels changes in locoregionally metastasizing breast cancer. Advances in molecular oncology = Uspehi molekularnoj onkologii. 2017. No. 4 (4). pp. 58-59 (In Russ.).

Авторы

Коньшев Константин Вячеславович
Институт медицинских клеточных технологий
Врач-патологоанатом
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул.
Вилонова, 76а
kon-konyshev@yandex.ru

Authors

Konstantin V. Konyshev
Institute of Medical Cell Technologies
Pathologist
Russian Federation, 620137, Yekaterinburg, Vilonova str.,
76a
kon-konyshev@yandex.ru

Сазонов Сергей Владимирович

Институт медицинских клеточных технологий
Д.м.н., профессор, заведующий патолого-
анатомическим отделением
Уральский государственный медицинский универси-
тет
Заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эм-
бриологии
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул.
Вилонова, 76а
imct@celltechnologies.ru

Sergey V. Sazonov

Institute of Medical Cell Technologies
MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of
Pathomorphology
Ural State Medical University
Head of Department of Histology, Cytology and
Embryology
Russian Federation, 620137, Yekaterinburg, str. Vilonova,
76a
imct@celltechnologies.ru