

О.Д. Шакирова^{1,2}, Е.В. Кайгородова^{1,2}, С.В. Паталяк^{1,2}, М.Ю. Грищенко²,
Н.А. Тарабановская^{1,2}, Л. Е. Синянский^{1,2}, В.О. Тараканова^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИСОМИИ ХРОМОСОМЫ 17 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследова-
тельного медицинского центра Российской академии наук,

г. Томск, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Томск, Российская Федерация

Резюме. На сегодняшний день для определения тактики лечения рака молочной железы (РМЖ) в стандарт диагностических мероприятия обязательно включено определение статуса рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Для определения HER2-статуса используется метод иммуногистохимического исследования и метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с двойным зондом. Последний метод также помогает обнаружить количественные изменения в 17 паре хромосом, где находится ген HER2. Клиническая значимость увеличения сигналов центромеры хромосомы 17 (CEP17), помимо ее использования в тесте HER2 ISH (гибридизация *in situ*) полностью не изучена. Таким образом, актуальным остается проведение исследований, оценивающих связь между увеличением центромерных сигналов 17 хромосомы (CEP17) и статусом HER2 в реальной клинической практике.

Цель исследования. Оценить частоту встречаемости «полисомии» хромосомы 17 (увеличения числа CEP17) с использованием 2 зондов при инвазивном раке молочной железы в зависимости от клинико-патологических характеристик (возраст, сохранность менструальной функции, Her2/неу-статус, молекулярный тип опухоли, стадия заболевания). **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 40 больных с первичной инвазивной карциномой молочной железы, проходивших лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ. Her2-статус оценивался с помощью методов иммуногистохимии и FISH-реакции согласно критериям ASCO/CAP 2023. Увеличение сигналов центромеры CEP17 характеризует увеличение числа данной хромосомы, которая наблюдается при истинной полисомии 17 или полиплоидии. В связи с этим, в данной работе под термином «полисомия 17 хромосомы» мы будем рассматривать увеличения числа CEP17. «Полисомия 17» регистрировалась при количестве сигналов CEP17 \geq 3 на ядро опухолевой клетки. Пациентки, у которых определялась полисомия 17 хромосомы, были включены в основную группу, без полисомии – в группу сравнения. Оценка частоты встречаемости «полисомии 17 хромосомы» производилась по основным клиническим и патологическим характеристикам, таким как возраст, поражение лимфатических узлов, степень дифференцировки, стадия, биологический подтип, сохранность менструальной функции. Достоверность различий оценивали по точному критерию Фишера (F). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$. **Результаты.** Из 40 пациенток, включенных в исследование, полисомия хромосомы 17 встречалась у 7 больных РМЖ, что составило 17,5%. При анализе Her2-статуса не было обнаружено расхождений между данными ИГХ и FISH. В группе с полисомией 17 хромосомы отмечается гетерогенность результатов ИГХ тестирования. Так, в 10% случаев выявлена полисомия хромосомы 17 с гиперэкспрессией белка HER2, но без амплификации гена. При сопоставлении клинико-патологических данных статистически значимые отличия были по сохранности менструальной функции ($p < 0,05$) на момент постановки диагноза. Полисомия 17 хромосомы чаще встречалась при сохранной менструальной функции. **Вывод.** При определении HER2-статуса методом FISH необходимо использо-

вать системы с двумя зондами не только в качестве контроля, но и для определения ploидности 17 хромосомы. Это может быть полезно для выявления подгрупп пациентов с раком молочной железы, имеющих генетические и клинические особенности. Связь между полисомией хромосомы 17 и сохранностью менструальной функции делает дальнейшие исследования данного хромосомного нарушения важным.

Ключевые слова: рак молочной железы, Her2 / neu (ERBB2), флюоресцентная гибридизация *in situ*, полисомия хромосома 17, CEP17

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Шакирова Олеся Давроновна

oleksisha@yandex

Дата поступления: 20.01.25

Образец цитирования: Шакирова О.Д., Кайгородова Е.В., Паталяк С.В., Грищенко М.Ю., Тарабановская Н.А., Синянский Л.Е., Тараканова В.О. Особенности частоты встречаемости полисомии хромосомы 17 в зависимости от клинико-патологических характеристик рака молочной железы. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2025, Том 22, № 1, с. 43–60, DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-1-43-60

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать лидирующие позиции как наиболее распространенная опухоль среди женского пола во всем мире [1,2]. На сегодняшний день РМЖ считается гетерогенным заболеванием, представляющим собой совокупность нескольких биологических подтипов. В клинической практике характеристика биологического подтипа зависит от определения на поверхности клетки экспрессии белков/рецепторов, их качественной и количественной характеристики. В соответствии с клиническими рекомендациями оценивается экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону (ER и PR), рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), а также индекс пролиферативной активности (Ki-67). Каждый из подтипов РМЖ характеризуется отличными друг от друга эпидемиологическими факторами риска, клиническим течением заболевания, тактикой лечения и прогнозом. Несколько исследований, проведенных в различных лабораториях, продемонстрировали, что частота встречаемости HER2 экспрессии при РМЖ составляет 15–30% [3]. При данном подтипе отмечается высокий уровень клеточной пролиферации и инвазии, активный ангиогенез в опухоли, а также увеличенный потенциал к метастазированию и склонность к местному рецидиву [4,5,6]. Многочисленные исследования показывают, что гиперэкспрессия гена HER2/neu служит независимым фактором прогноза рака молочной железы независимо от наличия или отсутствия регионарных метастазов (N+ и N–) [7,8,9]. Обнаруженная связь между экспрессией белка HER2/neu в опухоли молочной железы и неблагоприятным клиническим прогнозом позволяет считать HER2 важным компонентом патогенеза рака молочной железы и потенциальной мишенью для новых терапевтических подходов. Определение на поверхности опухолевой клетки позитивной экспрессии рецептора HER2 имеет решающее значение для назначения таргетной терапии (анти-HER2 терапия). Внедрение в клиническую практику таргетной терапии моноклональными антителами, такими как трастузумаб, позволило улучшить показатели выживаемости у пациенток с HER2-позитивным статусом [10,11].

Гиперэкспрессия рецептора HER2/neu в 90–95% случаев связана с амплификацией и сверхэкспрессией протоонкогена ERBB2 (HER2/neu), расположенного на 17-й хромосоме (17q21) [12]. Согласно литературным данным, избыточная презентация рецептора может быть вызвана альтернативным генетически обусловленным механизмом, таким как анеусомия хромосомы 17, определяемая как моносомия (единственная копия хромосомы 17), либо как полисомия (увеличенное число копий хромосомы 17) [13,14,15]. Тестирование статуса HER2 при раке молочной железы проводится согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии/Колледжа американских патологов (ASCO/CAP 2023). Для определения статуса HER2 используются два основных метода: иммуногистохимией (ИГХ) и гибридизация *in situ* (ISH). Метод ИГХ позволяет

оценить уровень экспрессии белка HER2. Для этого используются антитела, которые связываются с HER2 на поверхности клеток опухоли. Результаты оцениваются по шкале от 0 до 3+, где 0 – низкая экспрессия, а 3+ – высокая экспрессия HER2. Метод ISH, в свою очередь, позволяет оценить количество копий гена HER2 в опухолевых клетках. В случаях, когда результат ИГХ неоднозначен (2+), метод ISH может быть использован для уточнения статуса HER2 и определения наличия амплификации гена. Полисомия 17-й хромосомы связана с неоднозначными результатами по HER2, что может усложнить интерпретацию данных в клинической практике [16]. Клиническая значимость увеличения сигналов центромеры хромосомы 17 (CEP17), помимо ее использования в тесте HER2 ISH (гибридизация *in situ*), полностью не изучена. Исследование биологических механизмов, связанных с полисомией 17 хромосомы, может помочь в подборе персонализированной терапии РМЖ.

Целью данного исследования является оценка частоты встречаемости полисомии 17 хромосомы в зависимости от клинико-патологических характеристик, таких как возраст, сохранность менструальной функции, Her2/neu-статус, молекулярный тип опухоли, стадия, степень дифференцировки.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование было включено 40 пациенток с первичным инвазивным раком молочной железы, проходивших лечение в клиниках НИИ Онкологии Томского НИМЦ. Средний возраст больных составил $53,0 \pm 11,5$ лет. В качестве материала исследования были взяты биопсийные и операционные гистологические образцы опухолевой ткани рака молочной железы. Одновременно проводилась оценка экспрессии белка HER2 методом ИГХ по рекомендациям ASCO/CAP 2023 с учетом интенсивности и типам окрашивания мембраны согласно балльной системе оценки (отрицательное значение (0, 1+), сомнительное (2+) или положительное (3+)) и оценка амплификации гена HER2 методом FISH. Для проведения FISH-реакции использовался набор реагентов ДНК-зондов LSI ERBB2(HER2) и CEP17 (Leica, Германия). Результаты анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа («Carl ZEISS», Германия). Амплификацию устанавливали путем подсчета сигналов гена HER2 (оранжевый сигнал) и центромеры 17 хромосомы (зелёный сигнал) в 20 ядрах опухолевых клеток. Согласно рекомендациям ASCO/CAP от 2023 г., при использовании флуоресцентной гибридации *in situ* опухоли считаются HER2-позитивными, если соотношение сигналов двух зондов HER2/CEP17 > 2 или соотношение < 2 , но с числом копий HER2 > 6 сигналов на клетку. Полисомия 17 хромосомы определялась в случае регистрации ≥ 3 числа копий центромер для хромосомы 17 (сигналов CEP17) на ядро. Рецепторный статус (РЭ и РП) и пролиферативная активность (индекс Ki-67) были оценены иммунохимическим методом. Проведен анализ клинико-анатомических характеристик на основании первичной медицинской документации. Обработка полученных данных выполнена с помощью программы STATISTICA 10. Достоверность различий оценивали по критерию MannWhitney (U-test), который использовался при оценке количества сигналов CEP17 в различных группах наблюдения, и точному критерию Фишера F. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

На первом этапе скрининга на 40 гистологических образцах был проведен FISH-анализ. По результатам анализа увеличение числа копий CEP17 $\geq 3,0$ копий на ядро (полисомия) наблюдалось в 7 из 40 (17,5%) опухолей (рис. 1).

На основании скрининга были выделены две подгруппы: основная – с наличием полисомии 17 хромосомы ($n=7$ пациенток) и контрольная – без полисомии 17 ($n=33$ пациентки). На микрофотографии 2 показано увеличение числа CEP17 в опухолевых клетках рака молочной железы при амплификации гена HER2/neu (указано стрелками) (рис. 2).

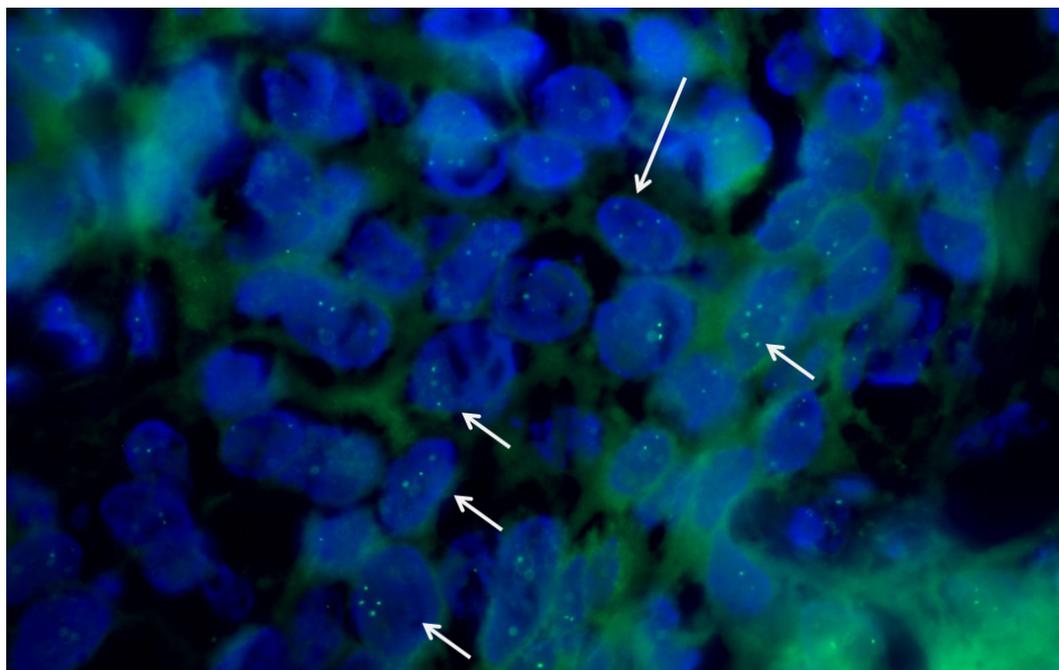


Рис. 1 Определение полисомии 17 хромосомы методом FISH с помощью зонда CEP17
Примечание: Зонд к центромере 17 хромосомы (Cen17) – зеленая метка; Ядра клеток окрашены DAPI, иммерсия, x1000.

Fig. 1 Determination of polysomy of chromosome 17 using the FISH method with the CEP17 probe.
Note: Probe to the centromere of chromosome 17 (Cen17) – green label; Cell nuclei stained with DAPI, immersion, x1000.

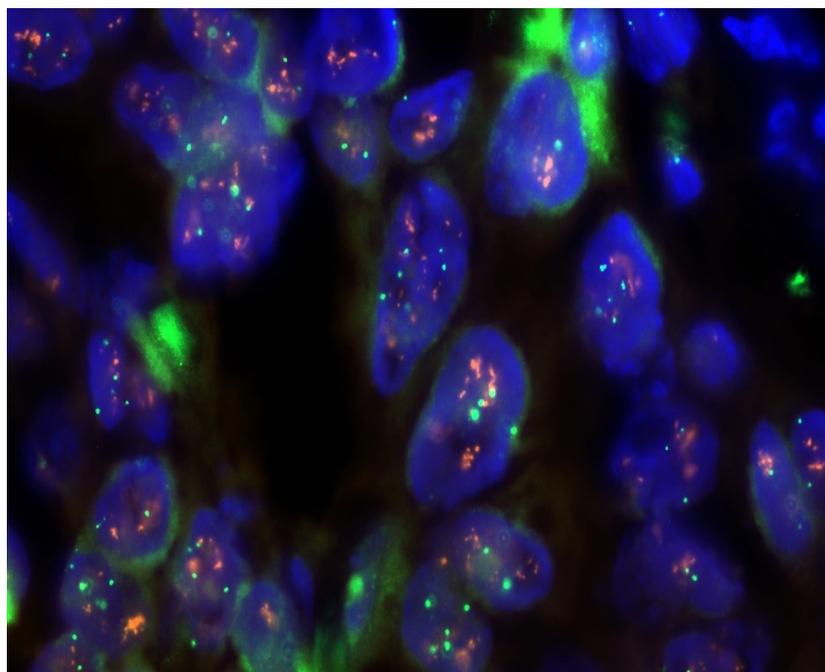


Рис. 2. Полисомия 17 хромосомы (указана стрелками) в опухолевых клетках карциномы молочной железы с амплификацией гена HER2/neu

Примечание: Зонд к центромере 17 хромосомы (Cen17) – зеленая метка; LSI зонд к гену HER2/neu – оранжевая метка. Ядра клеток окрашены DAPI, иммерсия, x1000

Fig. 2. Polysomy of chromosome 17 (indicated by arrows) in tumor cells of breast carcinoma with amplification of the HER2/neu gene.

Note: Probe to the centromere of chromosome 17 (Cen17) – green label; LSI probe to the HER2/neu gene – orange label. Cell nuclei stained with DAPI, immersion, x1000.

В обеих подгруппах было выполнено ИХГ-исследование и выделены иммуногистохимические подгруппы (0, 1+, 2+ и 3+) (см. Таблица 1)

Таблица 1
Частота встречаемости рецептора HER2, межгрупповой анализ
Table 1
Frequency of HER2 receptor occurrence, intergroup analysis

Показатель	Наличие полисомии 17 хромосомы (n=7 больных)	Нет полисомии 17 хромосомы (n=33 больных)
HER2/neu 0, %(n)	0,0 (0/7)	3,0 (1/33)
HER2/neu 1+, %(n)	28,6 (2/7)	9,1 (3/33)
HER2/neu 2+, %(n)	69,1 (5/7)	78,8 (26/33)
HER2/neu 3+, %(n)	0,0 (0/7)	9,1 (3/33)

При сопоставлении результатов иммуногистохимического (ИГХ) метода и данных FISH реакции не было обнаружено несоответствий по HER2-статусу. Однако в группе с полисомией 17 хромосомы отмечается различная степень экспрессии белка HER2/neu (рис. 3).

Распределение пациентов с полисомией 17 хромосомы по уровню экспрессии HER2

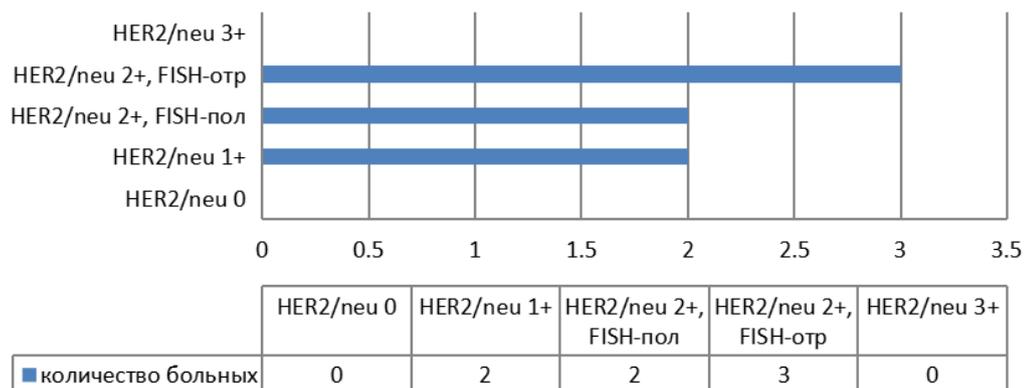


Рис. 3. Характер распределения экспрессии белка HER2 в основной подгруппе.

Fig. 3. Pattern of HER2 protein expression distribution in the main subgroup.

Случаи с полисомией хромосомы 17 имели оценку по ИГХ от 1+ до 2+. Не наблюдалось выраженной экспрессии рецептора HER2/neu (интенсивность окрашивания на 3+). При анализе всех случаев сомнительного результата (окрашивание на 2+), полисомия 17 хромосомы обнаружена в 5/31 образцах, полученных от разных пациенток, однако только в 2/5 случаях FISH реакция была положительной, в 3/5 случаях не была обнаружена амплификация гена HER2. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что полисомия может служить самостоятельным фактором, влияющим на частоту экспрессии рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток. Частота встречаемости полисомии хромосомы 17 не имела статистически значимых различий в группах в зависимости от локализации опухоли, стадии заболевания, степени дифференцировки, поражения регионарных лимфоузлов, молекулярно-биологического подтипа (см. Таблица 2).

Таблица 2
Анализ клинико-патологических переменных в подгруппах
Table 2
Analysis of clinicopathological variables in subgroups

Показатель	Наличие полисомии 17 хромосомы (n=7 больных)	Нет полисомии 17 хромосомы (n=33 больные)	Уровень значимости
локализация опухоли (МКБ 10) C50.1, %(n)	0,0 %(0/7)	6,1 %(2/33)	0,7147
локализация опухоли (МКБ 10) C50.2, %(n)	28,6 %(0/7)	15,2 %(5/33)	
локализация опухоли (МКБ 10) C50.3, %(n)	0,0 %(0/7)	9,1 %(3/33)	
локализация опухоли (МКБ 10) C50.4, %(n)	0,0 %(5/7)	48,5 %(16/33)	
локализация опухоли (МКБ 10) C50.5, %(n)	0,0 %(0/7)	3,0 %(1/33)	
локализация опухоли (МКБ 10) C50.6, %(n)	0,0 %(0/7)	0,0 %(0/33)	
локализация опухоли (МКБ 10) C50.7, %(n)	0,0 %(0/7)	0,0 %(0/33)	
локализация опухоли (МКБ 10) C50.8, %(n)	0,0 %(0/7)	15,2 %(5/33)	
локализация опухоли (МКБ 10) C50.9, %(n)	0,0 %(0/7)	3,0 %(1/33)	
единичные опухолевые узлы, %(n)	71,4 %(5/7)	90,9 %(30/33)	
мультицентричные опухолевые узлы, n(%)	28,6 %(2/7)	9,1 %(3/33)	
Стадия I, %(n)	28,6 %(2/7)	27,3 %(9/33)	0,5084
Стадия IIA, %(n)	57,1 %(4/7)	27,3 %(9/33)	
Стадия IIB, %(n)	0,0 %(0/7)	12,1 %(4/33)	
Стадия IIIA, %(n)	0,0 %(0/7)	21,2 %(7/33)	
Стадия IIIB, %(n)	14,3 %(1/7)	9,1 %(3/33)	
Стадия IIIC, %(n)	0,0 %(0/7)	0,0%(0/33)	
Стадия IV, %(n)	0,0 %(0/7)	3,0 %(1/33)	
T1, %(n)	42,9 %(3/7)	33,3 %(11/33)	0,1256
T2, %(n)	42,9 %(3/7)	57,6 %(19/33)	
T3, %(n)	14,3 %(1/7)	0,0 %(0/33)	
T4, %(n)	0,0 %(0/7)	9,1 %(3/33)	
N0, %(n)	71,4 %(5/7)	80,0 %(20/33)	0,9362
N1, %(n)	14,3 %(1/7)	18,2 %(6/33)	
N2, %(n)	14,3 %(1/7)	12,1 %(4/33)	
N3, %(n)	0,0 %(0/7)	6,1 %(2/33)	
Nx, %(n)	0,0 %(0/7)	3,0 %(1/33)	
Нет отдаленных метастазовM0, %(n)	100,0 %(7/7)	93,9 %(31/33)	1
Есть отдаленные метастазы M1, %(n)	0,0 %(0/7)	6,1 %(2/33)	

Показатель	Наличие полисомии 17 хромосомы (n=7 больных)	Нет полисомии 17 хромосомы (n=33 больные)	Уровень значимости
G1, %(n)	0,0 %(0/7)	24,2 %(8/33)	0,2979
G2, %(n)	85,7 %(6/7)	69,7 %(23/33)	
G3, %(n)	14,3 %(1/7)	6,1 %(2/33)	
Люминальный А подтип, %(n)	57,1 %(4/7)	33,3 %(/33)	0,7263
Люминальный В HER2-отрицательный подтип, %(n)	28,6 %(2/7)	27,3 %(9/33)	
Люминальный В HER2-положительный подтип, %(n)	14,3 %(1/7)	30,3 %(10/33)	
HER2-положительный подтип, %(n)	0,0 %(0/7)	6,1 %(2/33)	
Триждынегативный подтип, %(n)	0,0 %(0/7)	3,0 %(1/33)	

При анализе клинических и анамнестических данных не обнаружены статистически значимые различия в возрасте при установлении диагноза ($p=0,6449$). Средний возраст пациентов с полисомией 17 хромосом составлял 52,0 года ($\pm 12,6$ лет), в то время как в контрольной подгруппе он был равен 54,1 года ($\pm 10,4$ лет).

Проведенное исследование позволило обнаружить статистически значимую связь между состоянием менструальной функции и полисомией хромосомы 17. У пациенток с сохраненным менструальным циклом наблюдалось большее количество случаев полисомии хромосомы 17 по сравнению с пациентками в состоянии менопаузы ($p=0,05$)

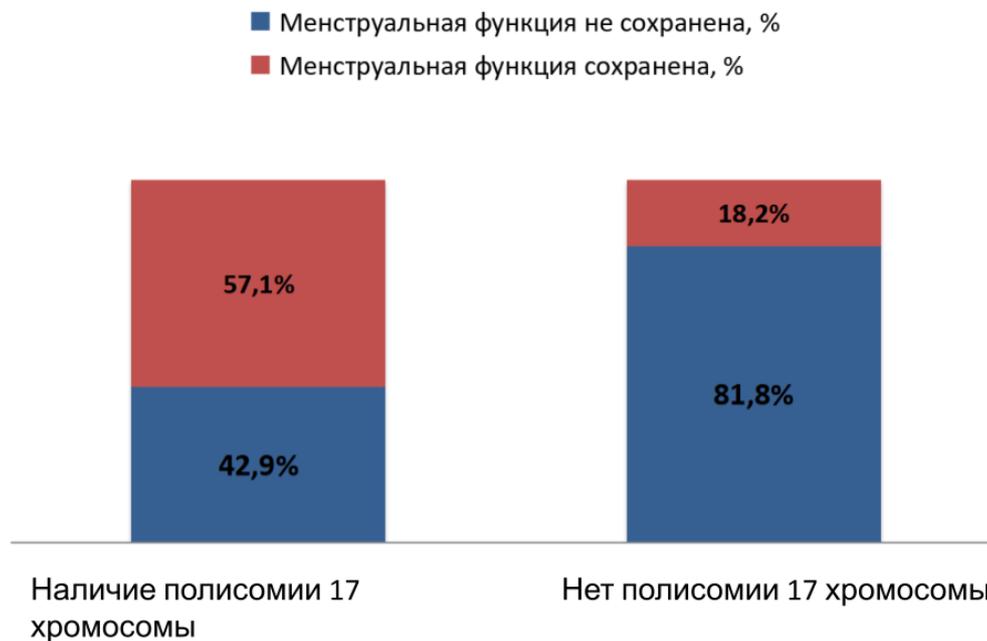


Рисунок 4. Выявление полисомии 17 хромосомы в зависимости от менструальной функции. Точный критерий Фишера F, $p=0,05$

Figure 4. Detection of polysomy of chromosome 17 depending on menstrual function. Fisher's exact criterion F, $p=0.05$.

Таким образом, можно сделать вывод, что при сохранности менструальной функции чаще можно обнаружить полисомию хромосомы 17.

Обсуждение результатов

В настоящее время иммуногистохимия (ИГХ) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) яв-

ляются основными методами, рекомендованными управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (Food and Drug Administration (FDA)) для выявления гена HER2/neu [17]. Несоответствие между результатами иммуногистохимии и флуоресцентной гибридизации *in situ* как при протоковом, так и при дольковом раке молочной железы в значительной степени могут быть связаны с анеуплоидией хромосомы 17 [18]. К подобному заключению пришли ряд авторов при изучении количественных аномалий 17 хромосомы, подчеркивая, что увеличение числа копий CEP17 может создать трудности при правильной интерпретации статуса HER2 [19,20].

Определение значения увеличения сигнала CEP17 и его связи с полисомией 17-й хромосомы по-прежнему вызывает много дискуссий.

Увеличение количества сигналов CEP17 в ядрах опухоли обычно рассматривается как указатель на возможное присутствие полисомии 17-й хромосомы. В большинстве исследований среднее значение CEP17 ≥ 3 считается пороговым для определения полисомии 17-й хромосомы [21,22]. Частота встречаемости полисомии 17-й хромосомы, определяемой описанным ранее способом, находится в диапазоне от 3% до 68% в зависимости от конкретного исследования [23].

Эксперименты *in vitro*, проведенные Halilovic A и соавт., 2018, показали, что увеличение CEP17 имеет сильную корреляцию с анеуплоидией (т.е. увеличением количества хромосом в кариотипе), а изолированная полисомия хромосомы 17 не присутствовала ни в одной из клеточных линий [24]. Ряд других исследований, использующих различные методы, такие как MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) и расширенные панели FISH-зондов для хромосомы 17, показывают, что истинная полисомия (увеличение числа только 17 хромосомы), которая характеризуется увеличением числа копий практически всех генов на хромосоме, встречается редко – в менее чем 1% случаев рака молочной железы [25]. Повышение числа CEP 17 встречается при такой хромосомной аномалии, как полиплоидия. Важно отметить, что несмотря на то, что истинная полисомия 17-й хромосомы является редким явлением при раке молочной железы, увеличение числа сигналов CEP17 имеет клиничко-патологическую значимость.

В исследовании Krishnamurti и соавт. было обнаружено, что инвазивные карциномы молочной железы с полисомией хромосомы 17 связаны с несколькими неблагоприятными прогностическими показателями: высокая степень злокачественности, стадия опухолевого процесса [26]. Другие исследования также подтверждают связь между полисомией 17-й хромосомы и более агрессивными характеристиками рака молочной железы: метастазированием в лимфоузлы, размером первичной опухоли [27]. Данные неблагоприятные клинические проявления связаны с тем, что увеличение числа копий CEP17 может вызвать несколько ключевых генетических изменений, таких как амплификация HER2, амплификация или делеция TOP2A, потеря гена P53 и BRCA1. Эти хромосомные аномалии связаны с механизмами онкогенеза опухолей молочной железы, включая клеточную пролиферацию, ангиогенез опухоли и сниженный апоптоз.

Связь гормонального фона, отражающего различные состояния менструальной функции, с биологическими подтипами РМЖ изучена на сегодняшний день с нескольких сторон. Ряд исследований подчеркивает, что в группе больных с сохранной менструальной функцией при инфильтративном протоковом раке молочной железы высока вероятность развития лимфогенных метастазов по сравнению с группой в менопаузе [28,29]. По данным литературы, у женщин с сохранной менструальной функцией в молодом возрасте реже встречается дольковая форма рака молочной железы [30]. Однако, у больных с люминальным В подтипом рака инфильтрирующая карцинома встречается в два раза чаще, чем рак дольковой формы; при люминальном А и трижды негативном подтипах рака частота развития обеих форм равна, а при HER2neu+ подтипе рака молочной железы преобладает дольковая форма рака [31].

Такие особенности подтверждают различия в патогенезе рака молочной железы у больных с различным статусом менструальной функции.

Исследования показывают, что сохранность менструального цикла может влиять на чувствительность опухолей с солидными структурами к химиотерапии. Это может быть связано с регуляцией экспрессии генов, ответственных за лекарственную чувствительность [32]. Дублирование CEP17 может быть косвенным признаком увеличения числа копий гена TOP2A [33]. Таким образом, полисомия, обнаруженная в подгруппе с сохранной менструальной функцией, может служить предиктором включения именно антрациклинов в режим адьювантной химиотерапии, отодвигая таксан-

содержащие схемы [34]. Это указывает на важность учета особенностей менструального цикла при определении стратегии лечения и прогноза у пациенток с раком молочной железы.

При полисомии 17-й хромосомы чаще отмечается гиперэкспрессия белка HER2. Исследования показывают, что опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и оценкой ИНС 3+ имеют более высокую частоту полисомии 17-й хромосомы, чем опухоли с гиперэкспрессией HER2 и оценкой ИНС 2+. Эти результаты указывают на тесную связь между полисомией 17-й хромосомы и гиперэкспрессией HER2, что может играть роль в прогрессии и прогнозировании рака молочной железы [35]. Опухоли с полисомией 17-й хромосомы без амплификации гена HER2 имеют сходные биологические характеристики с опухолями, не экспрессирующими HER2, и не обладают чувствительностью к анти-HER2 направленной терапии [36]. Это означает, что полисомия 17-й хромосомы может играть роль в других механизмах онкогенеза, отличных от гиперэкспрессии HER2 [37]. Эти результаты указывают на более сложную биологию рака молочной железы и необходимость дальнейших исследований.

Феномен полисомии 17-й хромосомы является отражением генетической нестабильности и может содействовать прогрессированию рака молочной железы путем аккумуляции геномных aberrаций. Примерно в 80% случаев инвазивного рака молочной железы наблюдаются аномалии в структуре и/или числе центросом. Полисомия 17-й хромосомы может приводить к изменению экспрессии генов, перераспределению копий генов и дисбалансу внутриклеточных сигнальных путей, что способствует прогрессии ракового процесса [38]. Эта особенность может быть связана с тем, что наряду с геном HER2, хромосома 17 содержит несколько других генов, участвующих в онкогенезе (например, BRCA1, TOP2A, TP53), что может изменять экспрессию этих генов/белков, регулирующих рост и деление клетки.

Многие исследователи считают, что при гиперэкспрессии белка Her2/neu у пациентов с полисомией хромосомы 17 терапия трастузумабом должна быть проведена даже без амплификации гена. Из-за числовых aberrаций хромосомы 17, опухолевые клетки могут обладать повышенной чувствительностью к некоторым лекарственным препаратам и использоваться как маркер прогнозирования эффективности лечения рака молочной железы. Так, частота ответа на трастузумаб составила 92% у пациентов с более чем двумя центромерными сигналами ($P=0,005$) [39]. В другом исследовании, проведенном Hongxia Sun и соавторами в 2021 году, было показано, что опухоли с отношением $HER2/CEP17 \geq 2,0$ и средним количеством сигналов $CEP17 \geq 3$ имели более высокую частоту объективного ответа на анти-HER2 препараты в неoadъювантном лечении по сравнению с другими группами ($p=0,004$). Это свидетельствует о том, что информация об увеличении копий CEP17 может быть полезной для предсказания эффекта лечения анти-HER2 препаратами [40].

Выводы

При определении HER2-статуса необходимо учитывать изменения в количестве 17-й хромосомы, которые могут влиять на экспрессию белка HER2. Для этой цели предпочтительно использовать системы с двумя зондами: ДНК-зонд LSI ERBB2 (HER2) и CEP17 (Leica, Германия) в FISH-реакции, которые помогают обнаружить полисомию 17-й хромосомы. Дополнительно полезно дифференцировать подгруппу пациентов с раком молочной железы, у которых наблюдается полисомия хромосомы 17 и сверхэкспрессия белка ERBB2. Вероятно, эти пациенты имеют генетические и клинические особенности, отличающиеся от других подгрупп. Учитывая проведенную валидацию и широкое использование двойного зонда FISH для оценки HER2 в клинической практике, включение информации об увеличении числа копий CEP17 в заключение патоморфолога может иметь важное значение для принятия решений о формировании дальнейшей тактики лечения пациентов.

Выявленная в нашей работе связь наличия полисомии хромосомы 17 с сохранностью менструальной функции больных РМЖ делает целесообразным дальнейшие исследования данной связи для формирования прогноза течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021; 149 (4): 778-789. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.

2. Каприна А.Д., Старинского А.Д., А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022.239 с.
3. Ahn S., Woo JW., Lee K., Park SY. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *Pathol Transl Med.* 2020;54(1):34-44. doi: 10.4132/jptm.2019.11.03. PMID: 31693827; PMCID: PMC6986968.
4. Cornejo KM., Kandil D., Khan A., Cosar EF. Theranostic and molecular classification of breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(1):44-56. doi: 10.5858/arpa.2012-0442-RA. PMID: 24377811.
5. Taurelli Salimbeni B., Ferraro E., Boscolo Bielo L., Curigliano G. Innovative Therapeutic Approaches for Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer Treat Res.* 2023;188:237-281. doi: 10.1007/978-3-031-33602-7_10
6. Мойсенко Ф.В., Семглазов В.Ф., Семглазова Т. Ю., Богданов А.А., Елисеев А.А., Иванцов А.О., Князев Н.А., Тертеров И.Н., Корнев И.Н., Дубина И.Н. Клинические особенности рака молочной железы с экспрессией рецепторов стероидных половых гормонов и амплификацией HER2. *Креативная хирургия и онкология.* 2013;3:84-92. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2013-0-3-84-92>
7. Najjar S., Allison K.H. Updates on breast biomarkers. *Virchows Arch.* 2022;480(1):163-176. doi: 10.1007/s00428-022-03267-x. PMID: 35029776.
8. Zhou S., Lv H., Li A., Li M., Zhong S., Lu H., Zhou X., Bai Q., Yang W. A clinicopathological study and survival analysis of 99 breast cancers with HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 and an average HER2 copy number < 4.0 per cell in China. *BMC Cancer.* 2023;23(1):84. doi: 10.1186/s12885-023-10531-z. PMID: 36698078.
9. Griffin B.B., Pincus J.L., Siziopikou K.P., Blanco L.Z. Double-Equivocal HER2 Invasive Breast Carcinomas: Institutional Experience and Review of Literature. *Pathol Lab Med.* 2018;142(12):1511-1516. doi: 10.5858/arpa.2017-0265-RA. PMID: 29595316.
10. Najjar M.K., Manore S.G., Regua A.T., Lo H.W. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2065. doi: 10.3390/genes13112065. PMID: 36360302; PMCID: PMC9691220.
11. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. PMID: 28215665; PMCID: PMC5465633.
12. Lin L., Sirohi D., Coleman J.F., Gulbahce H.E. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists 2018 Focused Update of Breast Cancer HER2 FISH Testing Guidelines Results From a National Reference Laboratory. *J Clin Pathol.* 2019;152(4):479-485. doi: 10.1093/ajcp/aqz061. PMID: 31172196.
13. Arumugam M., Shetty J., Shetty R.A., Asani R., Shetty P.D. Breast Carcinoma - A Comparative Study of Immunohistochemistry and Fluorescence in Situ Hybridization for Her-2 Assessment and Association of ER, PR, HER-2 and Ki-67 Expression with Clinico-Pathological Parameters. *Iran J Pathol.* 2022;17(4):435-442. doi: 10.30699/IJP.2022.538167.2712. PMID: 36532645; PMCID: PMC9745754.
14. Petroni S., Addati T., Mattioli E., Caponio M.A., Quero C., Rubini V., Giotta F., Simone G. Centromere 17 copy number alteration: negative prognostic factor in invasive breast cancer? *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(9):993-1000. doi: 10.5858/arpa.2011-0327-OA. PMID: 22938586.
15. Halilovic A., Verweij D.I., Simons A., Stevens-Kroef M.J.P.L., Vermeulen S., Elsink J., Tops B.B.J., Otte-Höller I., van der Laak J.A.W.M., van de Water C., Boelens O.B.A., Schlooz-Vries M.S., Dijkstra J.R., Nagtegaal I.D., Tol J., van Cleef P.H.J., Span P.N., Bult P. HER2, chromosome 17 polysomy and DNA ploidy status in breast cancer; a translational study. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 11679. doi: 10.1038/s41598-019-48212-2. PMID: 31406196; PMCID: PMC6690925.
16. Lu F., Zhou T., Liu Y., Song L., Zhang B., Li Y. Application of Fluorescence In Situ Hybridization Assisted by Fluorescence Microscope in Detection of Her2 Gene in Breast Cancer Patients. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022;2022:3087681. doi: 10.1155/2022/3087681. Retraction in: *Contrast Media Mol*

Imaging. 2023 Jul 19;2023:9763619. PMID: 36017025; PMCID: PMC9388259.

17. Rakha E.A., Tan P.H., Quinn C, Provenzano E., Shaaban A.M., Deb R., Callagy G., Starczynski J., Lee A.H.S., Ellis I.O., Pinder S.E. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol.*2023;76(4):217-227. doi: 10.1136/jcp-2022-208632. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36564170.

18. Jiang H., Bai X., Zhao T., Zhang C., Zhang X. Fluorescence in situ hybridization of chromosome 17 polysomy in breast cancer using thin tissue sections causes the loss of CEP17 and HER2 signals. *Oncol Rep.*2014;32(5):1889-96. doi: 10.3892/or.2014.3402. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25119636.

19. Nassar A., Khor A., Radhakrishnan R., Radhakrishnan A., Cohen C. Correlation of HER2 overexpression with gene amplification and its relation to chromosome 17 aneuploidy: a 5-year experience with invasive ductal and lobular carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol.*2014;7(9):6254-61. PMID: 25337277; PMCID: PMC4203248.

20. Ciesielski M., Szajewski M., Walczak J., Pęksa R., Lenckowski R., Supeł M., Zieliński J., Kruszewski W.J. Impact of chromosome 17 centromere copy number increase on patient survival and human epidermal growth factor receptor 2 expression in gastric adenocarcinoma. *Oncol Lett.*2021;21(2):142. doi: 10.3892/ol.2020.12403. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33552261; PMCID: PMC7798021.

21. Katayama A., Starczynski J., Toss M.S., Shaaban A.M., Provenzano E., Quinn C.M., Callagy G., Purdie C.A., Millican-Slater R., Purnell D., Chagla L., Oyama T., Pinder S.E., Chan S., Ellis I., Lee A.H.S., Rakha E.A. The frequency and clinical significance of centromere enumeration probe 17 alterations in human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry-equivocal invasive breast cancer. *His topathology.*2022;81(4):511-519. doi: 10.1111/his.14728. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35879836; PMCID: PMC9545957.

22. Zavalishina L.E., Danilova N.V., Matsionis A.E., Pavlenko I.A. Specific features of gene amplification on the long arm of chromosome 17 in different molecular genetic subtypes of breast cancer. *Arkh Patol.*2014;76(2):8-12. PMID: 25051718.

23. Halilovic A., Verweij D.I., Simons A., Stevens-Kroef M.J.P.L., Vermeulen S., Elsink J., Tops B.B.J., Otte-Höller I., van der Laak J.A.W.M., van de Water C., Boelens O.B.A., Schlooz-Vries M.S., Dijkstra J.R., Nagtegaal ID, Tol J, van Cleef PHJ, Span PN, Bult P. HER2, chromosome 17 polysomy and DNA ploidy status in breast cancer; a translational study. *Sci Rep.* 2019 Aug 12;9(1):11679. doi: 10.1038/s41598-019-48212-2. PMID: 31406196; PMCID: PMC6690925.

24. Ji H., Xuan Q., Nanding A., Zhang H., Zhang Q. The Clinicopathologic and Prognostic Value of Altered Chromosome 17 Centromere Copy Number in HER2 Fish Equivocal Breast Carcinomas. *PLoS One.*2015;10(7):e0132824. doi: 10.1371/journal.pone.0132824. PMID: 26161550; PMCID: PMC4498752.

25. Koudelakova V., Trojanec R., Vrbkova J., Donevska S., Bouchalova K., Kolar Z., Varanasi L., Hajduch M. Frequency of chromosome 17 polysomy in relation to CEP17 copy number in a large breast cancer cohort. *Genes Chromosomes Cancer.*2016;55(5):409-17. doi: 10.1002/gcc.22337. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26847577.

26. Krishnamurti U., Hammers J.L., Atem F.D., Storto P.D., Silverman J.F. Poor prognostic significance of unamplified chromosome 17 polysomy in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.*2009;22(8):1044-8. doi:10.1038/modpathol.2009.61. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19396150.

27. Lee K., Kim H.J., Jang M.H., Lee S., Ahn S., Park S.Y. Centromere 17 copy number gain reflects chromosomal instability in breast cancer. *Sci Rep.*2019;9(1):17968. doi: 10.1038/s41598-019-54471-w. PMID: 31784614; PMCID: PMC6884473.

28. Кит О.И., Шатова Ю.С., Тодоров С.С., Гудцкова Т.Н. Частота встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы в зависимости от репродуктивного статуса. *Российский онкологический журнал.*2014;19(5):24-27.

29. Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С. В., Перельмутер В.М., Слонимская Е. М., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Паталяк С.В. Особенности морфологического строения люминального А типа рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.*2013;1(55):38-41.

30. Юлдошев Ж.А., Каримова М.Н. Лимфогенное метастазирование потокового рака молочной железы в зависимости от состояния менструальной функции. *Academy.* 2020;4 (55):107-108.

31. Provenzano E., Ulaner G.A., Chin S.F. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin.*2018;13(3):325-338. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.004. Epub 2018 May 7. PMID: 30100073.

32. Геращенко Т.С., Завьялова М.В., Денисов Е.В., Крахмаль Н.В., Паутова Д.Н., Литвяков Н.В.,

Вторушин С.В., Чердынцева Н.В., Перельмутер В.М. Внутритропухолевая морфологическая гетерогенность рака молочной железы как фактор, отражающий метастатический потенциал и чувствительность опухоли к химиотерапии. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2017;№1 (32).

33. Fountzilias G., Christodoulou C., Bobos M., Kotoula V., Eleftheraki A.G., Xanthakis I. Topoisomerase II alpha gene amplification is a favorable prognostic factor in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *J Transl Med.* 2012; 10: 212

DOI:10.1186/1479-5876-10-212 34. Tibau A., López-Vilaró L., Pérez-Olabarria M., Vázquez T., Pons C., Gich I., Alonso C., Ojeda B., Ramón y Cajal T., Lerma E., Barnadas A., Escuin D. Chromosome 17 centromere duplication and responsiveness to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Neoplasia.* 2014;16(10):861-7. doi: 10.1016/j.neo.2014.08.012. PMID: 25379022; PMCID: PMC4212250.

35. Ciesielski M., Szajewski M., Walczak J., Pełka R., Lenckowski R., Supel M., Zieliński J., Kruszewski W.J. Влияние увеличения числа копий центromеры 17 хромосомы на выживаемость пациентов и экспрессию рецептора 2 эпидермального фактора роста человека в аденокарциноме желудка. *Oncol Lett.* 2021;21(2):142. doi: 10.3892/ol.2020.12403. Epub 2020, 21 декабря. PMID: 33552261; PMCID: PMC7798021.

36. Downey L., Livingston R.B., Koehler M., Arbushites M., Williams L., Santiago A., Guzman R., Villalobos I., Di Leo A., Press M.F. Chromosome 17 polysomy without human epidermal growth factor receptor 2 amplification does not predict response to lapatinib plus paclitaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(4):1281-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1643. Epub 2010 Feb 9. PMID: 20145176.

37. Vanden Bempt I., Vanhentenrijk V., Drijkoningen M., Wlodarska I., Vandenberghe P., De Wolf-Peeters C. Real-time reverse transcription-PCR and fluorescence in-situ hybridization are complementary to understand the mechanisms involved in HER-2/neu overexpression in human breast carcinomas. *Histopathology.* 2005;46(4):431-41. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02112.x. PMID: 15810955.

38. Xu J., Huang L., Li J. DNA aneuploidy and breast cancer: a meta-analysis of 141,163 cases. *Oncotarget.* 2016;7(37):60218-60229. doi: 10.18632/oncotarget.11130. PMID: 27528028; PMCID: PMC5312380.

39. Ji H., Xuan Q., Nanding A., Zhang H., Zhang Q. The Clinicopathologic and Prognostic Value of Altered Chromosome 17 Centromere Copy Number in HER2 Fish Equivocal Breast Carcinomas. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132824. doi: 10.1371/journal.pone.0132824. PMID: 26161550; PMCID: PMC4498752.

40. Sun H., Chen H., Crespo J., Tang G., Robinson M., Lim B., Şahin A.A. 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. PMID: 33870112; PMCID: PMC8025723.

Авторы

Шакирова Олеся Давроновна

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Аспирант

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ассистент кафедры онкологии

Томск, Российская Федерация

oleksisha@yandex.ru

Кайгородова Евгения Викторовна

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики

Томск, Российская Федерация
kaigorodova@oncology.tomsk.ru

Паталяк Станислав Викторович
Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением системной и персонализированной терапии опухолей
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Доцент кафедры онкологии
Томск, Российская Федерация
patalyak@gmail.com

Грищенко Максим Юрьевич
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф
Томск, Российская Федерация
tomonco@tomsk.gov70.ru

Тарабановская Наталья Анатольевна
Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Ассистент кафедры онкологии
tarabanovskaya.na@ssmu.ru

Синянский Лев Евгеньевич,
Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук
Кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник системной и персонализированной терапии опухолей
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Ассистент кафедры онкологии
Томск, Российская Федерация
dr.sinyanskii@gmail.com

Тараканова Валерия Олеговна
Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук
Младший научный сотрудник системной и персонализированной терапии опухолей
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Ассистент кафедры онкологии
Томск, Российская Федерация
tarakanova.vo@ssmu.ru

**O.D. Shakirova^{1,2}, E.V. Kaigorodova^{1,2}, S.V. Patalyak^{1,2},
M.Yu. Gishchenko², N.A. Tarabanovskaya^{1,2},
L.E. Sinyanskiy^{1,2}, V.O. Tarakanova^{1,2}**

FEATURES OF THE FREQUENCY OF CHROMOSOME 17 POLYSOMY OCCURRENCE DEPENDING ON THE CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER

¹Cancer Research institute, tomsk national Research Medical Center,
Russian academy of sciences, Tomsk, Russian Federation;

²Siberian state Medical university of the Ministry of Health of Russia,
Tomsk, Russian Federation

Abstract. Purpose of the study to assess the frequency of occurrence of chromosome 17 polysomy (increase in the number of CEP17) using 2 probes in invasive breast cancer depending on clinicopathological characteristics (age, preservation of menstrual function, HER2/neu status, molecular tumor type, disease stage). **Materials and Methods.** A retrospective study included 40 patients with primary invasive breast carcinoma treated at the Tomsk N.N. Blokhin National Medical Research Center. HER2 status was evaluated using immunohistochemistry and FISH reactions according to ASCO/CAP 2023 criteria. An increase in CEP17 signals indicates the increase in the number of this chromosome, observed in true polysomy 17 or polyploidy. In this study, the term "chromosome 17 polysomy" refers to an increase in the number of CEP17 signals. "Polysomy 17" was registered when the number of CEP17 signals was ≥ 3 per tumor cell nucleus. Patients with detected chromosome 17 polysomy were included in the main group, while those without polysomy were included in the comparison group. The frequency of occurrence of "chromosome 17 polysomy" was assessed based on major clinical and pathological characteristics such as age, lymph node involvement, differentiation grade, disease stage, biological subtype, and preservation of menstrual function. The differences were evaluated using Fisher's exact test (F) with Bonferroni correction. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Out of 40 patients included in the study, chromosome 17 polysomy was found in 7 patients with BC, accounting for 17.5%. When analyzing the HER2 status, no discrepancies were found between IHC and FISH data. In the group with chromosome 17 polysomy, there was heterogeneity in IHC test results. In 10% of cases, chromosome 17 polysomy was found with HER2 protein overexpression but without gene amplification. When comparing clinicopathological data, statistically significant differences were found in terms of menstrual function preservation ($p \leq 0.05$) at the time of diagnosis. Chromosome 17 polysomy was more common in patients with preserved menstrual function. **Conclusion.** When determining HER2 status by the FISH method, it is necessary to use dual-probe systems not only as control but also to determine 17 chromosome ploidy. This could be useful in identifying subgroups of BC patients with genetic and clinical characteristics. The association between chromosome 17 polysomy and menstrual function preservation makes further research on this chromosomal abnormality essential.

Keywords: breast cancer, Her2/neu (ERBB2), fluorescence in situ hybridization, chromosome 17 polysomy, CEP17

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Olesia D. Shakirov

shakirova@oncology.tomsk.ru

Received: 20.01.2025

For citation: Shakirova O.D., Kaigorodova E.V., Patalyak S.V., Gishchenko M.Yu., Tarabanovskaya N.A., Sinyanskiy L.E., Tarakanova V.O. Features of the frequency of chromosome 17 polysomy occurrence depending on the clinicopathological characteristics of breast cancer. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad.

REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021; 149 (4): 778-789. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
2. Kaprin A.D., Starinskogo A.D., A.O. Shakhzadovoy. Condition of oncological care for the population of Russia in 2022. Moscow: RNIIOC named after P.A. Herzen - a branch of NMRRC for Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2022. 239 p. (in Russian)
3. Ahn S., Woo JW., Lee K., Park SY. HER2 status in breast cancer: changes in guidelines and complicating factors for interpretation. *Pathol Transl Med*. 2020;54(1):34-44. doi: 10.4132/jptm.2019.11.03. PMID: 31693827; PMCID: PMC6986968.
4. Cornejo KM., Kandil D., Khan A., Cosar EF. Theranostic and molecular classification of breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(1):44-56. doi: 10.5858/arpa.2012-0442-RA. PMID: 24377811.
5. Taurelli Salimbeni B., Ferraro E., Boscolo Bielo L., Curigliano G. Innovative Therapeutic Approaches for Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer Treat Res*. 2023;188:237-281. doi: 10.1007/978-3-031-33602-7_10
6. Moiseenko F.V., Semiglazov V.F., Semiglazova T.Yu., Bogdanov A.A., Eliseev I.E., Ivantsov A.O., Knyasev N.A., Terterov I.N., Kornev A.A., Dubina M.V. Clinical characteristics of breast cancer with steroid receptors expression and her2 amplification. *Creative surgery and oncology*. 2013;(3):84-92. (in Russian)
7. Najjar S., Allison K.H. Updates on breast biomarkers. *Virchows Arch*. 2022;480(1):163-176. doi: 10.1007/s00428-022-03267-x. PMID: 35029776.
8. Zhou S., Lv H., Li A., Li M., Zhong S., Lu H., Zhou X., Bai Q., Yang W. A clinicopathological study and survival analysis of 99 breast cancers with HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 and an average HER2 copy number < 4.0 per cell in China. *BMC Cancer*. 2023;23(1):84. doi: 10.1186/s12885-023-10531-z. PMID: 36698078.
9. Griffin B.B., Pincus J.L., Siziopikou K.P., Blanco L.Z. Double-Equivocal HER2 Invasive Breast Carcinomas: Institutional Experience and Review of Literature. *Pathol Lab Med*. 2018;142(12):1511-1516. doi: 10.5858/arpa.2017-0265-RA. PMID: 29595316.
10. Najjar M.K., Manore S.G., Regua A.T., Lo H.W. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13(11):2065. doi: 10.3390/genes13112065. PMID: 36360302; PMCID: PMC9691220.
11. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. PMID: 28215665; PMCID: PMC5465633.
12. Lin L., Sirohi D., Coleman J.F., Gulbahce H.E. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists 2018 Focused Update of Breast Cancer HER2 FISH Testing Guidelines Results From a National Reference Laboratory. *J Clin Pathol*. 2019;152(4):479-485. doi: 10.1093/ajcp/aqz061. PMID: 31172196.
13. Arumugam M., Shetty J., Shetty R.A., Asani R., Shetty P.D. Breast Carcinoma - A Comparative Study of Immunohistochemistry and Fluorescence in Situ Hybridization for Her-2 Assessment and Association of ER, PR, HER-2 and Ki-67 Expression with Clinico-Pathological Parameters. *Iran J Pathol*. 2022;17(4):435-442. doi: 10.30699/IJP.2022.538167.2712. PMID: 36532645; PMCID: PMC9745754.
14. Petroni S., Addati T., Mattioli E., Caponio M.A., Quero C., Rubini V., Giotta F., Simone G. Centromere 17 copy number alteration: negative prognostic factor in invasive breast cancer? *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(9):993-1000. doi: 10.5858/arpa.2011-0327-OA. PMID: 22938586.
15. Halilovic A., Verweij D.I., Simons A., Stevens-Kroef M.J.P.L., Vermeulen S., Elsink J., Tops B.B.J.,

Otte-Höller I., van der Laak J.A.W.M., van de Water C., Boelens O.B.A., Schlooz-Vries M.S., Dijkstra J.R., Nagtegaal I.D., Tol J., van Cleef P.H.J., Span P.N., Bult P. HER2, chromosome 17 polysomy and DNA ploidy status in breast cancer; a translational study. *Sci Rep.*2019; 9 (1): 11679. doi: 10.1038/s41598-019-48212-2. PMID: 31406196; PMCID: PMC6690925.

16. Lu F., Zhou T., Liu Y., Song L., Zhang B., Li Y. Application of Fluorescence In Situ Hybridization Assisted by Fluorescence Microscope in Detection of Her2 Gene in Breast Cancer Patients. *Contrast Media Mol Imaging.*2022;2022:3087681. doi: 10.1155/2022/3087681. Retraction in: *Contrast Media Mol Imaging.* 2023 Jul 19;2023:9763619. PMID: 36017025; PMCID: PMC9388259.

17. Rakha E.A., Tan P.H., Quinn C, Provenzano E., Shaaban A.M., Deb R., Callagy G., Starczynski J., Lee A.H.S., Ellis I.O., Pinder S.E. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol.*2023;76(4):217-227. doi: 10.1136/jcp-2022-208632. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36564170.

18. Jiang H., Bai X., Zhao T., Zhang C., Zhang X. Fluorescence in situ hybridization of chromosome 17 polysomy in breast cancer using thin tissue sections causes the loss of CEP17 and HER2 signals. *Oncol Rep.*2014;32(5):1889-96. doi: 10.3892/or.2014.3402. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25119636.

19. Nassar A., Khoo A., Radhakrishnan R., Radhakrishnan A., Cohen C. Correlation of HER2 overexpression with gene amplification and its relation to chromosome 17 aneuploidy: a 5-year experience with invasive ductal and lobular carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol.*2014;7(9):6254-61. PMID: 25337277; PMCID: PMC4203248.

20. Ciesielski M., Szajewski M., Walczak J., Pęksa R., Lenckowski R., Supel M., Zieliński J., Kruszewski W.J. Impact of chromosome 17 centromere copy number increase on patient survival and human epidermal growth factor receptor 2 expression in gastric adenocarcinoma. *Oncol Lett.*2021;21(2):142. doi: 10.3892/ol.2020.12403. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33552261; PMCID: PMC7798021.

21. Katayama A., Starczynski J., Toss M.S., Shaaban A.M., Provenzano E., Quinn C.M., Callagy G., Purdie C.A., Millican-Slater R., Purnell D., Chagla L., Oyama T., Pinder S.E., Chan S., Ellis I., Lee A.H.S., Rakha E.A. The frequency and clinical significance of centromere enumeration probe 17 alterations in human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry-equivocal invasive breast cancer. *His topathology.*2022;81(4):511-519. doi: 10.1111/his.14728. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35879836; PMCID: PMC9545957.

22. Zavalishina L.E., Danilova N.V., Matsionis A.E., Pavlenko I.A. Specific features of gene amplification on the long arm of chromosome 17 in different molecular genetic subtypes of breast cancer. *Arkh Patol.*2014;76(2):8-12. PMID: 25051718.

23. Halilovic A., Verweij D.I., Simons A., Stevens-Kroef M.J.P.L., Vermeulen S., Elsink J., Tops B.B.J., Otte-Höller I., van der Laak J.A.W.M., van de Water C., Boelens O.B.A., Schlooz-Vries M.S., Dijkstra J.R., Nagtegaal ID, Tol J, van Cleef PHJ, Span PN, Bult P. HER2, chromosome 17 polysomy and DNA ploidy status in breast cancer; a translational study. *Sci Rep.* 2019 Aug 12;9(1):11679. doi: 10.1038/s41598-019-48212-2. PMID: 31406196; PMCID: PMC6690925.

24. Ji H., Xuan Q., Nanding A., Zhang H., Zhang Q. The Clinicopathologic and Prognostic Value of Altered Chromosome 17 Centromere Copy Number in HER2 Fish Equivocal Breast Carcinomas. *PLoS One.*2015;10(7):e0132824. doi: 10.1371/journal.pone.0132824. PMID: 26161550; PMCID: PMC4498752.

25. Koudelakova V., Trojanec R., Vrbkova J., Donevska S., Bouchalova K., Kolar Z., Varanasi L., Hajduch M. Frequency of chromosome 17 polysomy in relation to CEP17 copy number in a large breast cancer cohort. *Genes Chromosomes Cancer.*2016;55(5):409-17. doi: 10.1002/gcc.22337. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26847577.

26. Krishnamurti U., Hammers J.L., Atem F.D., Storto P.D., Silverman J.F. Poor prognostic significance of unamplified chromosome 17 polysomy in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.*2009;22(8):1044-8. doi:10.1038/modpathol.2009.61. Epub 2009 Apr 24. PMID: 19396150.

27. Lee K., Kim H.J., Jang M.H., Lee S., Ahn S., Park S.Y. Centromere 17 copy number gain reflects chromosomal instability in breast cancer. *Sci Rep.*2019;9(1):17968. doi: 10.1038/s41598-019-54471-w. PMID: 31784614; PMCID: PMC6884473.

28. Kit O.I., Shatova Y.Sergeevna., Todorov S.S., Gudzkova T.N. Frequency of occurrence of various molecular-biological subtypes of breast cancer depending on reproductive status. *Russian Oncology Journal.* 2014;19(5):24-27 (in Russian)].

29. Zavyalova, M.V., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M., Denisov E.V.,

Cherdintseva N.V., Patalyak S.V. (2013). Features of the morphological structure of luminal A type breast cancer. *Siberian Oncology Journal*.2013;1(55):38-41. (in Russian)].

30. Yuldashev Z.A., Karimova M.N. Lymphogenous metastasis of stream type breast cancer depending on the condition of menstrual function. *Academy*. 2020;4 (55):107-108 (in Russian)].

31. Provenzano E., Ulaner G.A., Chin S.F. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*.2018;13(3):325-338. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.004. Epub 2018 May 7. PMID: 30100073.

32. Geraschenko T.S., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Kramhal N.V., Pautova D.N., Litvyakov N.V., Vtorushin S.V., Cherdintseva N.V., Perelmuter V.M. Intratumoral morphological heterogeneity of breast cancer as a factor reflecting metastatic potential and tumor sensitivity to chemotherapy. *Acta Naturae* (Russian version). 2017;1 (32). (in Russian)].

33. Fountzilias G.,Christodoulou C., Bobos M., Kotoula V., Eleftheraki A.G., Xanthakis I. Topoisomerase II alpha gene amplification is a favorable prognostic factor in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *J Transl Med*.2012; 10: 212

DOI:10.1186/1479-5876-10-212 34. Tibau A., López-Vilaró L., Pérez-Olabarria M., Vázquez T., Pons C., Gich I., Alonso C., Ojeda B., Ramón y Cajal T., Lerma E., Barnadas A., Escuin D. Chromosome 17 centromere duplication and responsiveness to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Neoplasia*.2014;16(10):861-7. doi: 10.1016/j.neo.2014.08.012. PMID: 25379022; PMCID: PMC4212250.

35. Ciesielski M., Szajewski M., Walczak J., Pełka R., Lenckowski R., Supeł M., Zieliński J., Kruszewski W.J. The impact of increasing centromere 17 chromosome copies on patient survival and expression of human epidermal growth factor receptor 2 in gastric adenocarcinoma. *Oncol Lett*.2021;21(2):142. doi: 10.3892/ol.2020.12403. Epub 2020, 21 декабря. PMID: 33552261; PMCID: PMC7798021.

36. Downey L., Livingston R.B., Koehler M., Arbushites M., Williams L., Santiago A., Guzman R., Villalobos I., Di Leo A., Press M.F. Chromosome 17 polysomy without human epidermal growth factor receptor 2 amplification does not predict response to lapatinib plus paclitaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(4):1281-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1643. Epub 2010 Feb 9. PMID: 20145176.

37. Vanden Bempt I., Vanhentenrijk V., Drijkoningen M., Wlodarska I., Vandenberghe P., De Wolf-Peeters C. Real-time reverse transcription-PCR and fluorescence in-situ hybridization are complementary to understand the mechanisms involved in HER-2/neu overexpression in human breast carcinomas. *Histopathology*. 2005;46(4):431-41. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02112.x. PMID: 15810955.

38. Xu J., Huang L., Li J. DNA aneuploidy and breast cancer: a meta-analysis of 141,163 cases. *Oncotarget*.2016;7(37):60218-60229. doi: 10.18632/oncotarget.11130. PMID: 27528028; PMCID: PMC5312380.

39. Ji H., Xuan Q., Nanding A., Zhang H., Zhang Q. The Clinicopathologic and Prognostic Value of Altered Chromosome 17 Centromere Copy Number in HER2 Fish Equivocal Breast Carcinomas. *PLoS One*.2015;10(7):e0132824. doi: 10.1371/journal.pone.0132824. PMID: 26161550; PMCID: PMC4498752.

40. Sun H., Chen H., Crespo J., Tang G., Robinson M., Lim B., Şahin A.A. 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. PMID: 33870112; PMCID: PMC8025723.

Authors

Olesia D. Shakirova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Postgraduate Student

Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Assistant

Tomsk, Russian Federation

shakirova@oncology.tomsk.ru

Evgenya V.Kaigorodova

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
MD, DSc, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology

Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of
Clinical Laboratory Diagnostics
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Tomsk, Russian Federation
kaigorodova@oncology.tomsk.ru
ORCID: 0000-0003-4378-6915

Stanislav V. Patalyak
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
MD, PhD, Head of the Department of Systemic and Personalized Cancer Therapy
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Assistant, Department of Oncology
Tomsk, Russian Federation
ORCID: 0000-0002-9468-1980

Maksim Yu. Grishchenko
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
MD, PhD, Head of the Department of Surgery Division with a Mobilization Training and Emergency
Medicine Course

Natalia A. Tarabanovskaya
Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences
MD, PhD, Senior Researcher
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Assistant, Department of Oncology
Tomsk, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-4378-6915

Valeria O. Tarakanova
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Junior Researcher, Department of Systemic and Personalized Cancer Therapy
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Assistant, Department of Oncology
Tomsk, Russian Federation
ORCID: 0000-0001-9472-017X

Lev E. Sinyanskiy
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
MD, PhD, Junior Researcher, Department of Thoracic Oncology
Assistant, Department of Oncology
Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
Tomsk, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-0370-5201or