Завалишина Л. Э., Вторушин С. В., Горбань Н. А., Гриневич В. Н., Демидова И. А., Кометова В. В.,
Кудайбергенова А. Г., Кузнецова О. А., Раскин Г. А., Тертычный А. С., Франк Г. А.

www.oncopathology.ru

РУКОВОДСТВО

по определению HER2-статуса

Российское общество онкопатологов (РООП)

Центр контроля качества иммуногистохимических исследований
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ЦКК ИГХИ)

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

Редакция 2024.1
www.oncopathology.ru

Завалишина Лариса Эдуардовна – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, эксперт ЦКК ИГХИ

Вторушин Сергей Владимирович – д.м.н., член правления Российского общества онкопатологов, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением Клиник, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, руководитель отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»

Горбань Нина Андреевна – к.м.н., вице-президент Российского общества онкопатологов, начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

Гриневич Вячеслав Николаевич – к.м.н, президент Российского общества онкопатологов, заведующий отделением онкопатологии МНИОИ им. П.А. Герцена, заведующий патологоанатомическим отделением МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиалы ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Демидова Ирина Анатольевна – к.м.н., вице-президент Российского общества онкопатологов, заведующая молекулярно-биологической лабораторией ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ

Кометова Влада Владимировна – к.м.н, член правления Российского общества онкопатологов, заведующая отделением онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России

Кудайбергенова Асель Галимовна – к.м.н, ученый секретарь Российского общества онкопатологов, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Кузнецова Ольга Александровна – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, эксперт ЦКК ИГХИ

Раскин Григорий Александрович – д.м.н., член правления Российского общества, член правления RUSSCO, онкопатологов, заместитель главного врача по лабораторной медицине ООО «ЛДЦ МИБС», профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ

Тертычный Александр Семенович – д.м.н., профессор, врач высшей квалификационной Централизованного патологоанатомического отделения Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Франк Георгий Авраамович – д.м.н, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой патологической анатомии, руководитель ЦКК ИГХИ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Содержание

Подготовка образцов к исследованию 4

Валидация реактивов для иммуногистохимического исследования 5

Рак молочной железы 7

Рак желудка 10

Колоректальный рак 12

Рак эндометрия 13

Рак яичников, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы 15

Рак желчевыводящей системы 15

Рак слюнной железы 15

Рак легкого 16

Междисциплинарный консилиум для сложных случаев 18

Приложение 1.
Определение HER2-статуса опухоли 19

Приложение 2.
Оценка результатов иммуногистохимического окрашивания 20

Приложение 3.
Оценка результатов SISH исследования при ИГХ 2+ 24

Приложение 4.
Пример формирования заключения 26

Список литературы 27

Подготовка образцов к исследованию

Ключевыми этапами получения правильного результата определения HER2-статуса является не только собственно этап проведения исследования иммуногистохимическим (ИГХ) методом и методами гибридизации in situ (ISH), но и этапы исследования, связанные с получением материала для исследования, фиксацией, гистологической проводкой и подготовкой срезов для исследования.

Для преаналитического этапа важнейшими являются параметры, которые неоднократно были подчеркнуты в различных методических рекомендациях (ASCO/CAP, клинические рекомендации Минздрава России, Практические рекомендации RUSSCO, различные руководства для врачей и др.), в том числе и в последних Рекомендациях CAP 2023 г [1,2].

К ним относятся следующие параметры:

- время холодовой ишемии;
- характер фиксации;
- клон первичного антитела;
- система детекции;
- валидация протокола исследования в лаборатории.

Время холодовой ишемии (время между удалением ткани из организма пациента и началом фиксации) не должно превышать 1 час [3]. Хотя мнения исследователей о степени влияния холодовой ишемии расходятся, есть информация о случаях значимого ослабления иммуногистохимической реакции с HER2, появлении артефактов при исследованиях гибридизации in situ и нарушении выявления мутаций в mRNK [4,5].

Время фиксации должно быть в интервале между 6 и 72 часами [6], вне зависимости от локализации поражения [7]. Для операционного материала оптимальное время фиксации составляет 24–48 ч, для биопсийного – 8–12 ч. Фиксация должна проводится при комнатной температуре 15–25° С [8].

Операционный материал после должного макроскопического исследования должен быть разрезан с шагом 5-10 мм для дальнейшей фиксации [6].

Для фиксации допускается использование только 10% забуференного формалина [6], могут использоваться как готовые фиксирующие растворы, так и приготовленные в лечебном учреждении при соответствующем контроле pH раствора.

Объем фиксирующей жидкости должен превышать объем фиксируемого материала в 10–15 раз.

Обработка биологического образца специфическими реактивами, (например, декальцинация) [9]; потенциально может изменить его иммунореактивность. Если избежать процедуры декальцинации не представляется возможным, то чтобы минимизировать этот эффект, следует использовать мягкие декальцинирующие агенты на основе ЭДТА. При этом время воздействия раствора должно быть минимально возможным для достижения адекватной об-

работки. Чрезмерное воздействие даже мягких реагентов может привести к снижению экспрессии HER2. После декальцинации рекомендуется проводить контрольные тесты на сохранность антигенов и сравнивать результаты с недекальцинированными материалами. Это позволит определить степень влияния процедуры на HER2-экспрессию и принять меры для её коррекции. Валидация реактивов: необходимо проводить валидацию реактивов и методик на декальцинированных образцах, чтобы удостовериться, что результат анализа HER2 будет точным.

Временные параметры гистологической проводки зависят от типов проводящих аппаратов и должны быть валидированы в каждой лаборатории. Следует избегать длительного пребывания фрагмента ткани в расплавленном парафине, поскольку данный белок является термолабильным и может разрушаться. Эту особенность белка HER2/neu следует учитывать и при высушивании срезов для ИГХ исследования и при проведении демаскировки на водяной бане или в модуле предобработки для иммуногистостейнеров.

Валидация реактивов для иммуногистохимического исследования

Прежде чем использовать любой иммуногистохимический протокол, разработанный в лаборатории, необходимо провести его валидацию. Данная процедура может включать в себя (но не обязана ограничиваться) следующие позиции:

- оценка результата на клеточных линиях, содержащих известное количество белка;
- оценка результата на нормальных тканях (для HER2 – неприменимо);
- сравнение результатов нового анализа с результатами предыдущего тестирования тех же тканей с помощью валидированного или подтвержденного анализа в той же лаборатории;
- сравнение результатов нового анализа с результатами тестирования тех же тканей в другой лаборатории с использованием утвержденного или верифицированного анализа;
- оценка нового анализа на контрольных материалах сторонней лаборатории, например, участие в системах контроля качества.

В процессе анализа необходимо учитывать:

- локализацию специфической реакции;
- интенсивность специфического окрашивания;
- наличие и выраженность артифициального, неспецифического окрашивания;
- наличие ложно положительных и ложно отрицательных результатов;

• интенсивность докрашивания гематоксилином.

Для первоначальной аналитической валидации или верификации каждого анализа, используемого в клинических условиях, лаборатории должны обеспечить по крайней мере 90% общее соответствие между новым анализом и анализом сравнения или ожидаемыми результатами. В тестирование нужно включить минимум 20 положительных и 20 отрицательных образцов тканей [10].

Для валидации иммуногистохимического анализа с HER2 необходимо включить в исследование образцы с уровнями экспрессии «0»; «1+»; «2+»; «3+». Литературных данных о необходимости включать в процесс валидации опухоли более чем одной локализации не обнаружено [10].

Если в лаборатории проводятся иммуногистохимические исследования на декальцинированном материале, необходимо провести валидацию реактивов как на собственном нативном материале, так и на декальцинированном.

В случае замены диспенсера с антителом, без изменений протокола лаборатория должна провести тест с 1 положительным и 1 отрицательным образцом.

Если произошли такие изменения как разведение антитела, время инкубации, демаскировки или промывки, смена производителя антитела с сохранением клона, лаборатория должна провести тест с 2 положительными и 2 отрицательными образцами.

При изменении pH буфера, смене иммуногистохимического стейнера или оборудования для гистологической проводки, изменении системы детекции, переезде лаборатории нужно провести валидацию со значительным количеством образцов (не менее 25 образцов).

При смене клона антитела необходимо полноценно повторить процесс валидации.

Все этапы валидации, правила формирования и хранения протоколов должны регулироваться отдельной внутрилабораторной стандартной операционной процедурой.

При работе с иммуногистохимической реакцией оценивается не только количество окрашенных опухолевых клеток, но и полнота и интенсивность окрашивания мембран. Для оценки интенсивности окрашивания HER2 рекомендуется использовать так называемое «правило увеличения», при котором применяют объективы с разным увеличением: четкое интенсивное окрашивание мембраны видимое при малом увеличении (объектив от ×2 до ×4), соответствует оценке 3+, окрашивание мембраны, видимое при использовании объектива x10 соответствует оценке 2+, при объективе x20 - 1+, отсутствие окрашивания может быть оценено только при использовании объектива x40 [2,11].

Рак молочной железы

Рекомендуется статус HER2 оценивать при всех формах впервые выявленного инвазивного РМЖ и при прогрессировании ранее диагностированной болезни [12]. Повторное исследование рекомендуется назначать:

- в обязательном порядке при отсутствии однозначного ответа по результатам первого анализа;

- крайне желательно провести анализ на материале из метастаза или рецидива при прогрессировании или рецидиве заболевания;

- желательно повторить исследование на операционном материале, если первичное было выполнено на биопсийном образце.

Стандарт определения статуса HER2 в РМЖ разработан экспертной группой ASCO-CAP, рекомендации пересматриваются каждые 5 лет [6,13].

HER2-статус определяется с применением ИГХ-метода или при помощи оценки количества копий HER2 методами гибридизации in situ (ISH), таких как FISH, CISH/SISH исключительно в инвазивном РМЖ [6,12].

Алгоритм интерпретации результатов окрашивания приведен на рисунке 1. Подходы к анализу иммуногистохимической реакции приведены в таблице 1.

Рисунок 1. Алгоритм исследования HER2-статуса

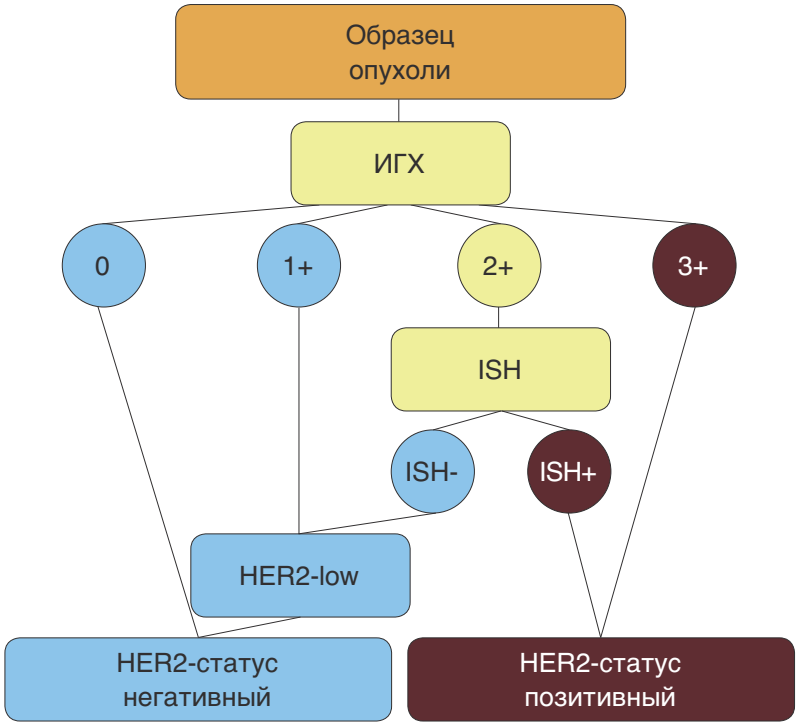


Таблица 1. Оценка ИГХ в раке молочной железы

	Характеристика окрашивания
0	Окрашивание полностью отсутствует или наблюдается неполное мембранное окрашивание, слабое/едва заметное в 10% опухолевых клетках или менее
1+	Наблюдается неполное мембранное окрашивание, слабое/едва заметное более 10% опухолевых клеток, выносится комментарий «слабопозитивный»
2+	Наблюдается от слабой до умеренной интенсивности полное мембранное окрашивание более 10% опухолевых клеток
3+	Наблюдается периферическое мембранное полное интенсивное окрашивание более 10% опухолевых клеток

Также встречаются редкие случаи, характеристика окрашивания которых не подходит под описания ни одной из категорий в выше указанной таблице 1.

Рекомендуем использовать алгоритм, предложенный в клинических рекомендациях Великобритании (рисунок 2).

Результаты HER2 ИГХ 1+ или 0 по-прежнему интерпретируются как HER2-отрицательные (HER2 без гиперэкспрессии) с использованием ранее рекомендованных критериев оценки.

При получении HER2-статуса по ИГХ 2+ - неопределённый необходима оценка наличия амплификации гена HER2 методом гибридизации in situ с использованием любого двуцветного набора для гибридизации (SISH или FISH). Способы оценки реакции гибридизации in situ отражены в таблице 2,подсчет ведется на 20 или 40 клеток. В заключении указывается среднее количество сигналов HER2, CEP17 и их соотношение [6].

Рисунок 2. Алгоритм оценки HER2-статуса при исследовании ИГХ

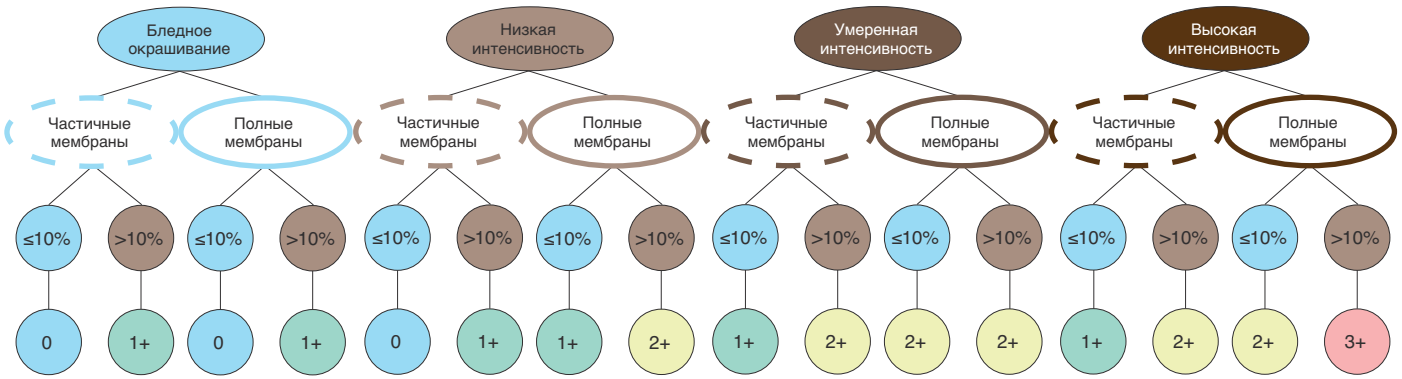


Таблица 2. Рекомендации по оценке HER2-статуса опухоли при помощи метода гибридизации in situ

ИГХ оценка	Соотношение ≥ 2,0		Соотношение < 2,0		
	ЧК* ≥ 4	ЧК < 4	ЧК ≥ 6	ЧК ≥ 4 < 6	ЧК < 4
	ISH-Группа 1	ISH-Группа 2	ISH-Группа 3	ISH-Группа 4	ISH-Группа 5
0	Положительный	Отрицательный + комментарий	Отрицательный + комментарий	Отрицательный	Отрицательный
1+	Положительный	Отрицательный + комментарий	Отрицательный + комментарий	Отрицательный + комментарий	Отрицательный
2+	Положительный	Отрицательный + комментарий	Положительный	Отрицательный + комментарий	Отрицательный
3+	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный

*ЧК — число копий гена

Группы ISH-2, ISH-3, ISH-4 при ИГХ реакции 2+ должны быть выставлены по результатам оценки двух специалистов с подсчетом количества копий не менее чем в 40 клетках. При необходимости может быть осуществлено повторное исследование на другом блоке, операционном материале и/или повторение иммуногистохимического исследования.

Опухоли со слабой экспрессией HER2 (HER2-low) не являются отдельным подтипом, однако это необходимо отражать в протоколе прижизненного патологоанатомического исследования в графе комментарии, учитывая дополнительные возможности таргетной терапии для этих пациентов.

HER2-low не является отдельным подтипом опухолей, однако его выявление может существенно расширить терапевтические возможности для пациентов с раком молочной железы и другими опухолями, где традиционно HER2-статус оценивался как отрицательный. Пациенты с опухолями HER2-low (1+ или 2+ без амплификации гена HER2) могут быть кандидатами для терапии препаратом трастузумаб-дерукстекан (T-DXd). Исследования, такие как DESTINY-Breast04, показали, что у пациентов с HER2-low опухолями рак молочной железы, ранее считавшимися неподходящими для анти-HER2-терапии, применение трастузумаба-дерукстекана демонстрирует клинически значимое улучшение выживаемости. В связи с этим, включение HER2-low в протокол становится важным аспектом, особенно для тех пациентов, которые ранее получали стандартную химиотерапию и не имели опции таргетной терапии. Таким образом, определение HER2-low становится критически важным не только для прогноза заболевания, но и для подбора персонализированной терапии. В случаях выявления HER2-low статуса следует рассматривать возможность назначения терапии трастузумабом-дерукстеканом, что подчеркивает важность правильной интерпретации результатов иммуногистохимического исследования.

Рак желудка

Выполнение анализа на HER2 рекомендовано пациентам с местно-распространенной, неоперабельной или диссеминированной аденокарциномой вне зависимости от гистологического типа опухоли [15].

Частота встречаемости HER2-позитивных опухолей в низкодифференцированных вариантах рака желудка значительно ниже, чем в высокодифференцированных и составляет около 6% [16], эти пациенты также нуждаются в определении HER2-статуса.

Повторное исследование рекомендуется назначать:

- в обязательном порядке при отсутствии однозначного ответа по результатам первого анализа;

- крайне желательно провести анализ на материале из метастаза или рецидива при прогрессировании или рецидиве заболевания;

- желательно повторить исследование на операционном материале, если первичное было выполнено на биопсийном образце.

Стандарт определения статуса HER2 в раке желудка разрабатывается экспертной группой ASCO-CAP.

Первичное определение HER2-статуса выполняется с применением ИГХ-метода. При экспрессии HER2 2+ статус опухоли расценивается как неопределенный и выполняется оценка количества копий HER2 методами гибридизации in situ (ISH), таких как FISH, CISH/SISH. Алгоритм оценки HER2-статуса при раке желудка приведен на рисунке 3.

Для рака желудка оценка иммуногистохимической реакции в операционном и биопсийном материале производится по разным критериям, приведенным в таблице 3 [11].

Рисунок 3. Алгоритм оценки HER2-статуса в раке желудка

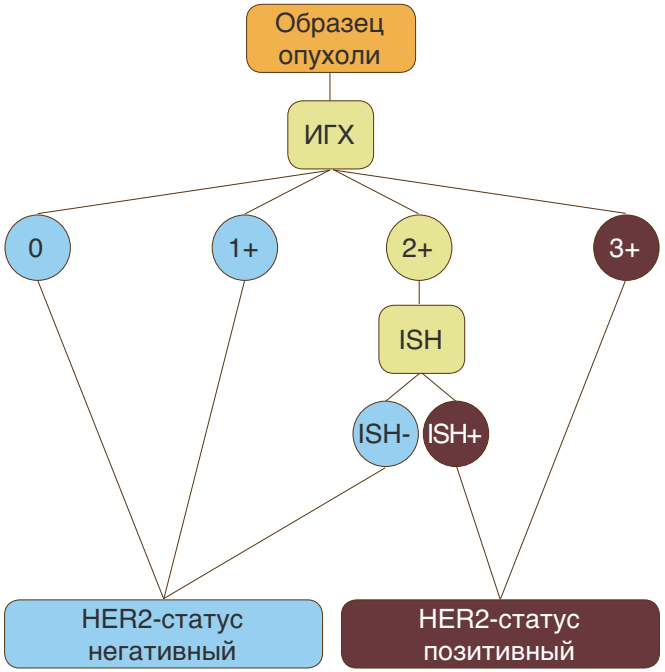


Таблица 3. Оценка ИГХ в раке желудка

	Характеристика окрашивания	
	Биопсийный материал	**Операционный материал**
0	Нет окрашивания	Нет окрашивания или мембранное менее 10% опухолевых клеток
1+	Слабое/едва различимое частичное мембранное окрашивание кластера опухолевых клеток*	Слабое/едва различимое частичное мембранное окрашивание 10% и более опухолевых клеток
2+	Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное мембранное окрашивание кластера опухолевых клеток	Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное мембранное окрашивание 10% и более опухолевых клеток
3+	Выраженное полное, базолатеральное или латеральное мембранное окрашивание кластера опухолевых клеток	Выраженное полное, базолатеральное или латеральное мембранное окрашивание 10% и более опухолевых клеток

*кластер опухолевых клеток – 5 клеток опухоли, образующих кластер

При получении HER2-статуса по ИГХ 2+ - неопределённый – необходима оценка наличия амплификации гена HER2 методом гибридизации in situ с использованием любого двуцветного набора для гибридизации (SISH или FISH). Способы оценки реакции гибридизации in situ отражены в таблице 4,подсчет ведется в 20 или 40 клетках [11]. В ряде случаев HER2-статус опухоли остается неопределенным. В таких случаях необходимо привлечение второго специалиста, желательно повторение исследования на другом материале пациента.

Таблица 4. Рекомендации по оценке HER2-статуса рака желудка при помощи метода гибридизации in situ

	Соотношение ≥ 2,0	**Соотношение < 2,0**		
ИГХ оценка		**ЧК* ≥ 6**	**ЧК ≥ 4 < 6**	**ЧК < 4**
0	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
1+	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
2+	Положительный	Положительный	Неопределеный	Отрицательный
3+	Положительный	Положительный	Положительный	Положительный

*ЧК — число копий гена

Колоректальный рак

Выполнение анализа на HER2 согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения России рекомендовано пациентам при отсутствии мутаций в генах семейства RAS, BRAF [17]. По рекомендациям NCCN ограничений для проведения исследований не указано [18].

Первичное определение HER2-статуса выполняется с применением ИГХ-метода. При экспрессии HER2 2+ статус опухоли расценивается как неопределенный и выполняется оценка количества копий HER2 методами гибридизации in situ (ISH), таких как FISH, CISH/SISH. Алгоритм оценки HER2-статуса соответствует алгоритму при раке желудка (рисунок 3).

Для колоректального рака существует несколько опций анти-HER2-терапии. Традиционная таргетная терапия назначается при HER2-позитивном статусе опухоли по критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), разработанным в исследовании «HERACLES» [19], и приведенные в таблице 5.

При получении HER2-статуса по ИГХ 2+ - неопределённый необходима оценка наличия амплификации гена HER2 методом гибридизации in situ с использованием любого двуцветного набора для гибридизации (SISH или FISH). Способы оценки реакции гибридизации in situ по критериям исследования «HERACLES», отражены в таблице 6,подсчет ведется на не менее 50% клеток опухоли [19].

Таблица 5. Оценка ИГХ в колоректальном раке согласно рекомендациям NCCN

	Характеристика окрашивания
0	Нет окрашивания
1+	Слабое/едва различимое частичное мембранное окрашивание более, чем 50% опухолевых клеток
2+	Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное мембранное окрашивание более, чем 50% опухолевых клеток
3+	Выраженное полное, базолатеральное или латеральное мембранное окрашивание более, чем 50% опухолевых клеток

Таблица 6. Рекомендации по оценке HER2-статуса в колоректальном раке при помощи метода гибридизации in situ

ИГХ оценка	Соотношение ≥ 2,0	Соотношение < 2,0
0	Отрицательный	Отрицательный
1+	Отрицательный	Отрицательный
2+	Положительный	Отрицательный
3+	Положительный	Положительный

Для назначения терапии препаратом трастузумаб дерукстекан, согласно результатам исследования DESTINY-CRC02 применяются критерии ASCO, разработанные для рака желудка (таблицы 3 и 4) [21].

В связи с наличием дополнительной терапевтической опции рекомендуется указывать баллы HER2 в двух системах оценки, с указанием систем.

Рак эндометрия

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения России выполнение анализа на HER2 рекомендовано пациентам с серозным гистологическим подтипом при диссеминированном процессе и прогрессировании [22]. По рекомендациям NCCN исследование рекомендовано при выявлении мутации в гене TP53 [23]. Исследование DESTINY-PanTumor02 включало больных раком эндометрия, без выделения определенных гистологических типов.

Ввиду выраженной гетерогенности опухоли рекомендуется выбирать блок с наибольшим количеством материала и стремиться к тому, чтобы площадь опухоли была не менее 1 см2 [24].

Первичное определение HER2-статуса выполняется с применением ИГХ-метода. При экспрессии HER2 2+ статус опухоли расценивается как неопределенный и выполняется оценка количества копий HER2 методами гибридизации in situ (ISH), таких как FISH, CISH/SISH.

Пороговые значения HER2 для классической терапии трастузумабом и для трастузумаба дерукстикана (T-DXd) различаются, что требует разного подхода к интерпретации результатов тестирования. В связи с чем, патологу важно знать о том, под какой конкретный препарат проводится тестирование на HER2. Так, для назначения классической терапии трастузумабом при раке эндометрия используется пороговое значение HER2 ИГХ 3+ (>30% опухолевых клеток) или HER2-амплификация по результатам FISH. Подходы к анализу иммуногистохимической реакции приведены в таблице 7 [25].

Таблица 7. Оценка ИГХ в раке эндометрия

	Характеристика окрашивания
0	Отсутствие окрашивания опухолевых клеток
1+	Слабое прерывистое (неполное) мембранное окрашивание в любой пропорции или слабое полное окрашивание мембран менее чем 10% опухолевых клеток
2+	Интенсивное непрерывное (полное) или базолатеральное/латеральное мембранное окрашивание 30% и менее или непрерывное (полное) или слабое/умеренное базолатеральное/латеральное окрашивание мембран 10% и более опухолевых клеток
3+	Интенсивное непрерывное (полное) или базолатеральное/латеральное мембранное окрашивание более чем 30% опухолевых клеток

При получении HER2-статуса по ИГХ 2+ - неопределённый необходима оценка наличия амплификации гена HER2 методом гибридизации in situ с использованием любого двуцветного набора для гибридизации (SISH или FISH). Способы оценки реакции гибридизации in situ отражены в таблице 8,подсчет ведется в 20 или 40 клетках [25].

Согласно результатам исследования DESTINY-PanTumor02, для назначения трастузумаба дерукстикана при солидных опухолях, включая рак эндометрия, могут применяться более низкие пороговые значения HER2. В частности, порогом для назначения данного вида терапии могут быть пациенты с HER2-статусом аналогично подходу при раке желудка. Алгоритм оценки HER2-статуса при раке желудка приведен на рисунке 3.

Таблица 8. Рекомендации по оценке HER2-статуса в раке эндометрия при помощи метода гибридизации in situ

ИГХ оценка	Соотношение ≥ 2,0	Соотношение < 2,0
0	Отрицательный	Отрицательный
1+	Отрицательный	Отрицательный
2+	Положительный	Отрицательный
3+	Положительный	Положительный

Рак яичников, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы

В клинических рекомендациях Минздрава России нет указаний на проведение тестирования опухолей мочевого пузыря [26], поджелудочной железы [27], шейки матки [28] и яичников [29] на HER2 и назначения анти-HER2-терапии, однако по результатам DESTINY-PanTumor02 был получен объективный ответ на лечение при применении трастузумаба дерукстекана. Исходя из данных исследования для рака этих локализаций следует применять критерии, принятые для рака желудка [30], рисунок 3, таблицы 3 и 4.

Рак желчевыводящей системы

Выполнение анализа на HER2 на операционном материале рекомендовано пациентам с раком желчевыводящей системы до начала химиотерапии [31].

Первичное определение HER2-статуса выполняется с применением ИГХ-метода. При экспрессии HER2 2+ статус опухоли расценивается как неопределенный и выполняется оценка количества копий HER2 методами гибридизации in situ (ISH), таких как FISH, CISH/SISH. Алгоритм оценки HER2-статуса, иммуногистохимических анализов и реакций гибридизации in situ соответствует алгоритмам оценки при раке желудка (рисунок 3, таблицы 3 и 4).

Рак слюнной железы

Выполнение анализа на HER2 рекомендовано пациентам с рецидивными, неоперабельными или метастатическими опухолями, рефрактерными к стандартным режимам химиотерапии [32].

Анализ может быть выполнен при помощи иммуногистохимического метода, гибридизации in situ или генетических методов, так как анти-HER2-терапия может быть проведена как при выявлении амплификации, так и при выявлении мутации в гене HER2 [32].

Исследование Perissinotti A.J. с соавторами, на которое ссылаются клинические рекомендации, не указывает на конкретный метод оценки ИГХ, но четко прописывает оценку гибридизации in situ [33].

NCCN обращаются к рекомендациям ASCO/CAP по тестированию на HER2 при РМЖ [34].

В исследовании DESTINY-PanTumor02 были использованы критерии оценки HER2 для рака желудка [30].
В связи с такими разночтениями рекомендуется оценивать иммуногистохимическую реакцию по 2 шкалам, приведенным в таблицах 1 и 3 с указанием использованной шкалы.

При получении HER2-статуса по ИГХ 2+ - неопределённый – необходима оценка наличия амплификации гена HER2 методом гибридизации in situ с использованием любого двуцветного набора для гибридизации (SISH или FISH). Способы оценки реакции гибридизации in situ отражены в таблице 9, подсчет ведется в 20 или 40 клетках.

Таблица 9. Рекомендации по оценке HER2-статуса в раке слюнной железы при помощи метода гибридизации in situ

	Соотношение ≥ 2,2	**Соотношение < 2,2**	
ИГХ оценка		**ЧК* ≥ 6**	**ЧК < 6**
0	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
1+	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
2+	Положительный	Положительный	Отрицательный
3+	Положительный	Положительный	Положительный

*ЧК — число копий гена

Рак легкого

Онкогенный эффект аберраций гена c-erbb2 или HER2 при НМРЛ может реализовываться за счет нескольких событий: амплификации (2-5%) или мутации гена (1-4%) и гиперэкспрессии протеина (20-30%). В подавляющем большинстве случаев мутации, амплификация и гиперэкспрессия не связаны друг с другом и реализуют разные механизмы активации рецептора.

Мутации гена HER2 при НМРЛ

Мутации гена HER2 при НМРЛ встречаются с частотой 1-4% и являются взаимоисключающими с аберрациями других основных двигателей онкогенеза, таких, как гены EGFR, ALK, ROS1. Мутации могут определяться в экстрацеллюлярном и трансмембранном доменах, однако, чаще всего локализуются в 19-21 экзонах киназного домена. Инсерции 20 экзона составляют около 90% всех мутаций HER2 при НМРЛ. Современные клинически рекомендации (NCCN, ESMO, RUSSCO, МЗ РФ [35-37]) указывают на необходимость определения этих мутаций всем пациентам с немелколеточным НМРЛ, которым планируется лекарственное лечение, по возможности используя мультигенное тестирование. Повторное тестирование не показано. С внедрением высокопроизводительного секвенирования количество и разнообразие определяемых мутаций существенно возросло. В связи с редкостью каждого отдельного варианта далеко не всегда удается определить их онкогенность и чувствительность к таргетной терапии, соответственно, каждый случай обнаружения редкой мутации должен обсуждаться на междисциплинарном консилиуме с участием опытных генетиков и патоморфологов.

Амплификация гена HER2 и гиперэкспрессия протеина при НМРЛ

Единого стандарта оценки этих биологических маркеров при НМРЛ нет. Препятствием к стандартизации оценки амплификации являются различные критерии двух диагностических методов: флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) и высокопроизводительного секвенирования. При исследовании методом FISH амплификацией HER2 считается отношение числа копий гена к числу центромерных последовательностей ≥2, метод НГС относит к амплифицированным случаям определение 6 и более копий гена. Такой порог отсечения основан на особенностях биологии НМРЛ: истинная амплификация выявляется редко, в большинстве случаев наблюдается сочетанное увеличение копийности как HER2, так и последовательностей центромеры (более 5-6 копий при соотношении меньше 2). При исследованиях экспрессии протеина методом ИГХ при использовании традиционной шкалы в большинстве случаев (25%) определяется уровень экспрессии 2+, гиперэкспрессия 3+ выявляется в 3-10% образцов. Рекомендации NCCN [35] трактуют выявление гиперэспрессии HER2 (3+) как показание к назначению специфической терапии, так же, как и мутации тирозинкиназного домена гена.

В настоящее время предлагается первоначально определять наличие мутации, при отсутствии мутации определять наличие гиперэкспрессии HER2 методом ИГХ [38].

Междисциплинарный консилиум для сложных случаев

В ряде случаев, особенно при неоднозначных результатах тестирования на HER2-статус или выявлении редких мутаций, крайне рекомендуется проведение междисциплинарного консилиума. Консилиум может включать патоморфологов, онкологов, молекулярных биологов и генетиков, чтобы комплексно оценить все доступные данные о статусе опухоли и возможностях терапии.

Когда рекомендуется консилиум:

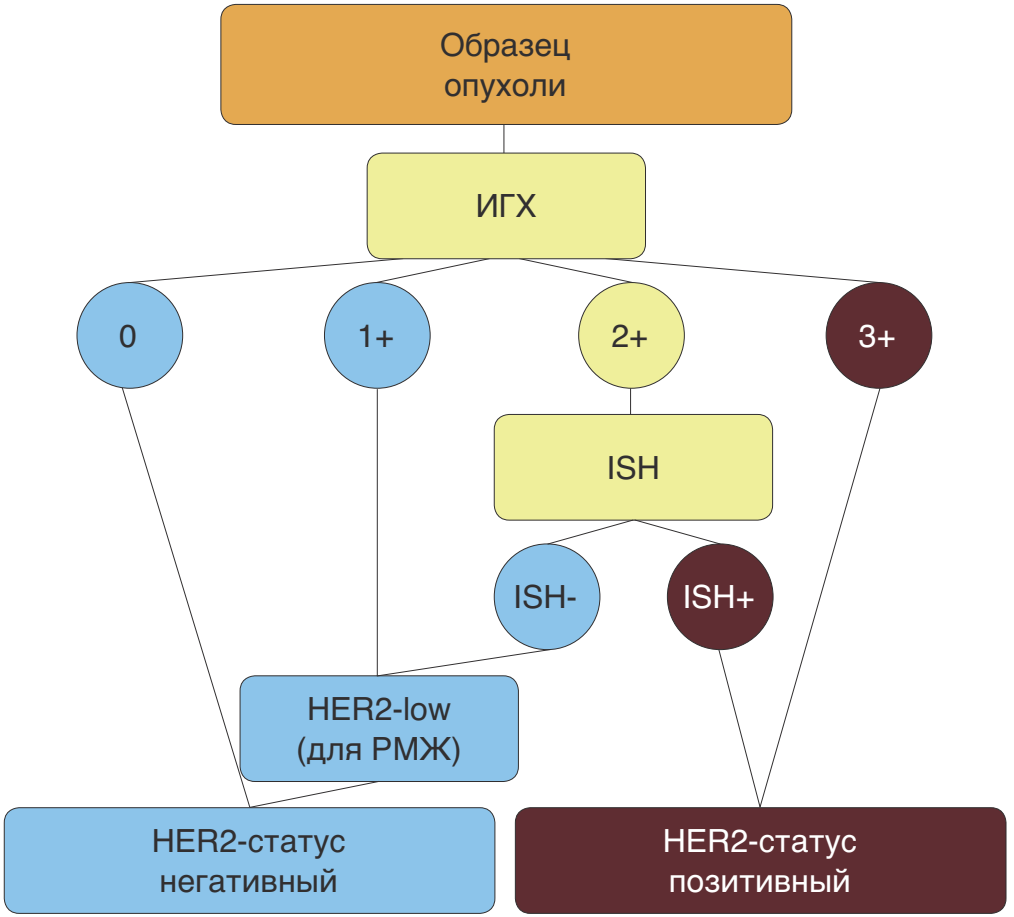
1. Неоднозначные результаты тестов: в случаях, когда результаты иммуногистохимического анализа (например, 2+ по HER2) остаются неопределёнными даже после проведения тестов гибридизации in situ (ISH), проведение консилиума помогает определить дальнейшие шаги в диагностике, включая повторные тестирования или использование дополнительных методов анализа.

2. Редкие мутации и случаи гетерогенности: при выявлении редких HER2-мутаций или гетерогенности экспрессии HER2, междисциплинарная команда может лучше оценить клиническую значимость этих находок и их влияние на выбор терапии.

3. Назначение персонализированной терапии: в сложных случаях, когда требуется решение о назначении анти-HER2-терапии или других таргетных препаратов, консилиум помогает выбрать наиболее подходящую стратегию на основе молекулярного профиля опухоли, клинических данных и актуальных рекомендаций.

Приложение 1.

Определение HER2-статуса опухоли



Приложение 2.
Оценка результатов иммуногистохимического окрашивания

	0	1+	2+	3+
HER2-статус	**Негативный**	**Негативный**	**Неопределенный**	**Позитивный**
Рак молочной железы по критериям ASCO-CAP [6]	Окрашивание полностью **отсутствует** или наблюдается **неполное** мембранное окрашивание, слабое/едва заметное в **10%** опухолевых клетках или **менее**	Наблюдается **неполное** мембранное окрашивание, **слабое/едва заметное более 10%** опухолевых клеток, выносится комментарий «слабопозитивный»	Наблюдается от слабой до умеренной интенсивности **полное** мембранное окрашивание более **10%** опухолевых клеток.	Наблюдается периферическое мембранное **полное** интенсивное окрашивание более **10%** опухолевых клеток
Рак желудка, биопсийный материал по критериям ASCO-CAP [11]	Нет окрашивания	**Слабое/едва различимое частичное** мембранное окрашивание **кластера** опухолевых клеток*	**Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **кластера** опухолевых клеток	**Выраженное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **кластера** опухолевых клеток
Рак желудка, операционный материал по критериям ASCO-CAP [11]	Нет окрашивания или мембранное **менее 10%** опухолевых клеток	**Слабое/едва** различимое частичное мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Выраженное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток

Колоректальный рак по критериям NCCN [18]	**Нет окрашивания** или мембранное **менее 50%** опухолевых клеток	**Слабое/едва различимое частичное** мембранное окрашивание **50% и более** опухолевых клеток	**Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **50% и более** опухолевых клеток	**Выраженное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **50% и более** опухолевых клеток
Колоректальный рак по критериям «DESTINY-CRC02» [21]	Нет окрашивания или мембранное **менее 10%** опухолевых клеток	**Слабое/едва** различимое частичное мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Выраженное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток
Рак эндометрия по критериям NCCN [23]	**Отсутствие** окрашивания опухолевых клеток	**Слабое** прерывистое **(неполное)** мембранное окрашивание **в любой пропорции** или **слабое полное** окрашивание мембран **менее чем** 10% опухолевых клеток	**Интенсивное** непрерывное **(полное)** или **базолатеральное/латеральное** мембранное окрашивание **30% и менее или непрерывное (полное)** или **слабое/умеренное базолатеральное/латеральное** окрашивание мембран **10% и более** опухолевых клеток	**Интенсивное** непрерывное **(полное)** или **базолатеральное/латеральное** мембранное окрашивание **более чем 30%** опухолевых клеток

Руководство по определению HER2-статуса

Рак эндометрия по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	Нет окрашивания или мембранное **менее 10%** опухолевых клеток	**Слабое/едва** различимое частичное мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Выраженное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток
Рак яичников по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	Нет окрашивания или мембранное **менее 10%** опухолевых клеток	**Слабое/едва** различимое частичное мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Выраженное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток
Рак шейки матки по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]				
Рак поджелудочной железы по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]				
Рак желчевыводящей системы по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]				
Рак мочевого пузыря по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]				

Руководство по определению HER2-статуса

Рак легкого	Тестирование проводится на определение мутации гена HER2, амплификация не имеет значения, при отсутствии мутации определять наличие гиперэкспрессии HER2 методом ИГХ			
Рак слюнной железы по критериям NCCN [34]	Окрашивание полностью **отсутствует** или наблюдается **неполное** мембранное окрашивание, слабое/едва заметное в **10%** опухолевых клетках или **менее**	Наблюдается **неполное** мембранное окрашивание, **слабое/едва заметное более 10%** опухолевых клеток	Наблюдается от слабой до умеренной интенсивности **полное** мембранное окрашивание более **10%** опухолевых клеток.	Наблюдается периферическое мембранное **полное** интенсивное окрашивание более **10%** опухолевых клеток
Рак слюнной железы по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	Нет окрашивания или мембранное **менее 10%** опухолевых клеток	**Слабое/едва** различимое частичное мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Слабое/умеренное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток	**Выраженное полное, базолатеральное или латеральное** мембранное окрашивание **10% и более** опухолевых клеток

*кластер опухолевых клеток – 5 клеток опухоли, образующих кластер.

Приложение 3.

Оценка результатов SISH исследования при ИГХ 2+

Локализация	Особенности подсчета	Положительный	Неопределенный	Отрицательный
Рак молочной железы по критериям ASCO-CAP [6]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0 ЧК* ≥ 4 или HER2/CEP17< 2,0 ЧК ≥ 6 (с комментарием)	нет	HER2/CEP17< 2,0 ЧК < 4 или HER2/CEP17< 2,0 ЧК ≥ 4 < 6 (с комментарием) или HER2/CEP17 ≥ 2,0 ЧК < 4 (с комментарием)
Рак желудка по критериям ASCO-CAP [11]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0 или HER2/CEP17< 2,0 ЧК ≥ 6	HER2/CEP17< 2,0 ЧК ≥ 4 < 6	HER2/CEP17< 2,0 ЧК< 4
Колоректальный рак по критериям NCCN [18]	На 50% опухолевых клеток	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0
Колоректальный рак по критериям «DESTINY-CRC02» [21]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0
Рак эндометрия по критериям NCCN [23]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0

Рак эндометрия по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0
Рак яичников по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0
Рак шейки матки по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0
Рак поджелудочной железы по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0
Рак желчевыводящей системы по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0
Рак мочевого пузыря по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0
Рак легкого	Не рекомендовано			
Рак слюнной железы по критериям NCCN [34]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,2 или HER2/CEP17< 2,0 ЧК ≥ 6	нет	HER2/CEP17< 2,2
Рак слюнной железы по критериям «DESTINY-PanTumour02» [30]	В 20-40 клетках	HER2/CEP17 ≥ 2,0	нет	HER2/CEP17< 2,0

Приложение 4.
Пример формирования заключения

23. Микроскопическое описание:

Проведено ИГХ исследование с использованием иммуностейнера

_____на срезах с парафинового блока

_____№ _____

(указать наименование стейнера) (№ блока)

клоном антитела _____. Окрашивание внешнего позитивного и

(указать клон)

негативного контроля адекватное. В исследованных препаратах отмечается

_____мембранное окрашивание_____%

(яркость, полнота окрашивания мембран) (указать процент)

опухолевых клеток.

Проведено исследование гибридизации in situ методом_____

(FISH или SISH)

на срезах с парафинового блока №_____ с использованием зондов

(№ блока)

_____. Окрашивание внешнего контроля адекватное.

(указать название и производителя)

Подсчет проведен на_____, среднее количество

(указать количество опухолевых клеток)

копий гена HER2_____, среднее количество копий

(указать среднее количество копий гена)

CEP17_____. Соотношение HER2/CEP

(указать среднее количество копий центромеры)

_____. Амплификация

(указать соотношение и наличие кластерной амплификации, при наличии)

_____

(обнаружена или не обнаружена)

24. Заключение:

HER2-статус опухоли_____ по критериям оценки

(позитивный или негативный)

_____. HER2-статус опухоли _____

(указать в соответствии с приложением 2) (позитивный или негативный)

по критериям оценки _____

(указать в соответствии с приложением 2)

25. Комментарии к заключению и рекомендации:

Опухоль является слабоположительной по экспрессии HER2 (HER2-low).

(Указывается для рака молочной железы с экспрессией HER2 1+ и 2+ без амплификации).

Список литературы

1. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. May 2020;144(5):545-563. doi:10.5858/arpa.2019-0904-SA

2. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. Jul 10 2018;36(20):2105-2122. doi:10.1200/jco.2018.77.8738

3. Khoury T. Delay to Formalin Fixation (Cold Ischemia Time) Effect on Breast Cancer Molecules. Am J Clin Pathol. Mar 7 2018;149(4):275-292. doi:10.1093/ajcp/aqx164

4. Grizzle WE, Otali D, Sexton KC, Atherton DS. Effects of Cold Ischemia on Gene Expression: A Review and Commentary. Biopreserv Biobank. Dec 2016;14(6):548-558. doi:10.1089/bio.2016.0013

5. Portier BP, Wang Z, Downs-Kelly E, et al. Delay to formalin fixation 'cold ischemia time': effect on ERBB2 detection by in-situ hybridization and immunohistochemistry. Mod Pathol. Jan 2013;26(1):1-9. doi:10.1038/modpathol.2012.123

6. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. Jun 7 2023;doi:10.5858/arpa.2023-0950-SA

7. Kondo J, Yoshino S, Iida M, et al. Effects of Extended Fixation on Advanced Gastric Cancer HER2 Status Assessment Using IHC and FISH. Anticancer research. Feb 2024;44(2):621-630. doi:10.21873/anticanres.16851

8. Франк Г.А. Завалишина ЛЭ, Андреева Ю.Ю. Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей. 2-ое издание. Практическая медицина; 2020.

9. Gruchy JR, Barnes PJ, Dakin Haché KA. CytoLyt® fixation and decalcification pretreatments alter antigenicity in normal tissues compared with standard formalin fixation. Appl Immunohistochem Mol Morphol. Apr 2015;23(4):297-302. doi:10.1097/pai.0000000000000082

10. Goldsmith JD, Troxell ML, Roy-Chowdhuri S, et al. Principles of Analytic Validation of Immunohistochemical Assays: Guideline Update. Arch Pathol Lab Med. Feb 23 2024; doi:10.5858/arpa.2023-0483-CP

11. Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Arch Pathol Lab Med. Dec 2016;140(12):1345-1363. doi:10.5858/arpa.2016-0331-CP

12. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Рак молочной железы». Дата обращения 03.09.2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4

13. Zhang H, Peng Y. Current Biological, Pathological and Clinical Landscape of HER2-Low Breast Cancer. Cancers (Basel). Dec 25 2022;15(1). doi:10.3390/cancers15010126

14. Rakha EA, Tan PH, Quinn C, et al. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. J Clin Pathol. Apr 2023;76(4):217-227. doi:10.1136/jcp-2022-208632

15. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Рак желудка». Дата обращения 30.05.2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/574_1

16. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer. Jul 2015;18(3):476-84. doi:10.1007/s10120-014-0402-y

17. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Злокачественное новообразование ободочной кишки». Дата обращения 04.10.2024, 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3

18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon cancer, Version 5.2024, дата обращения 04.10.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

19. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Mod Pathol. Nov 2015;28(11):1481-91. doi:10.1038/modpathol.2015.98

20. Dumbrava EEI, Balaji K, Raghav K, et al. Targeting ERBB2 (HER2) Amplification Identified by Next-Generation Sequencing in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors Beyond Conventional Indications. JCO Precis Oncol. 2019;3doi:10.1200/po.18.00345

21. Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. Sep 2024;25(9):1147-1162. doi:10.1016/s1470-2045(24)00380-2

22. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Рак тела матки и саркомы матки». Дата обращения 04.09.2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/460_3

23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine Neoplasms. Version 3.2024. дата обращения 04.10.2024, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf

24. Rottmann D, Snir OL, Wu X, et al. HER2 testing of gynecologic carcinosarcomas: tumor stratification for potential targeted therapy. Mod Pathol. Jan 2020;33(1):118-127. doi:10.1038/s41379-019-0358-x

25. Buza N. HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. Int J Gynecol Pathol. Jan 2021;40(1):17-23. doi:10.1097/pgp.0000000000000711

26. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Рак мочевого пузыря». Дата обращения 04.09.2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_3

27. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Рак поджелудочной железы». Дата обращения 04.09.2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/355_4

28. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Рак шейки матки». Дата обращения 04.09.2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/537_1

29. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Рак ячников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины». Дата обращения 04.09.2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/547_3

30. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. Jan 1 2024;42(1):47-58. doi:10.1200/jco.23.02005

31. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Рак желчевыводящей системы». Дата обращения 04.09.2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/495_1

32. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации мендации «Злокачественные опухоли слюнных желез». Дата обращения 06.09.2024, 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/116_2

33. Perissinotti AJ, Lee Pierce M, Pace MB, El-Naggar A, Kies MS, Kupferman M. The role of trastuzumab in the management of salivary ductal carcinomas. Anticancer research. Jun 2013;33(6):2587-91.

34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers. Version Version 4.2024. дата обращения 04.10.2024. www.nccn.org/patients

35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2024 дата обращения 04.10.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450

36. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Злокачественное новообразование бронхов и легкого». Дата обращения 16.09.2024, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4

37. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. Дата обращения 16.09.2024, https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-02.pdf

38. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. J Clin Oncol. Nov 1 2023;41(31):4852-4863. doi:10.1200/jco.23.01361