

Для цитирования: Стукань А.И., Вторушин С.В., Богдан А.П., Семиглазова Т.Ю., Кудрина В.В., Бодня В.Н., Порханов В.А., Довлатбекян А.А., Чагиев М.А., Наниз А.А. HER2-low статус как динамический биомаркер при раке молочной железы: молекулярные и клинические корреляции. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 29–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-29-42

For citation: Stukan A.I., Vtorushin S.V., Bogdan A.P., Semiglazova T. Yu., Kudrina V.V., Bodnya V.N., Porkhanov V.A., Dovlatbekyan A.A., Chagiev M.A., Naniz A.A. HER2-low status as a dynamic biomarker in breast cancer: molecular and clinical correlations. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 29–42. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-29-42

## HER2-LOW СТАТУС КАК ДИНАМИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

А.И. Стукань<sup>1</sup>, С.В. Вторушин<sup>2,3</sup>, А.П. Богдан<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>4</sup>,  
В.В. Кудрина<sup>1,5</sup>, В.Н. Бодня<sup>1,6</sup>, В.А. Порханов<sup>1,6</sup>, А.А. Довлатбекян<sup>7</sup>,  
М.А. Чагиев<sup>1</sup>, А.А. Наниз<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

<sup>5</sup>ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края  
Россия, 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146

<sup>6</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1  
им. проф. С.В. Очаповского  
Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

<sup>7</sup>ЦАОП ГБУЗ НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского  
Россия, 350051, г. Краснодар, проезд им. Репина, 3

### Аннотация

**Актуальность.** Большинство случаев рака молочной железы (PMЖ) имеют HER2-low статус (иммуногистохимическое окрашивание 1+ или 2+ при отрицательном FISH). Прогностическая значимость HER2-low статуса остается спорной, но выявлены его иммуносупрессивная активность и нарушение пути cGAS-STING. Трастузумаб дерукстекан эффективен при HER2-low статусе благодаря иммуномодулирующим свойствам. Разработка новых стратегий таргетной терапии HER2 актуальна для коррекции иммуносупрессивного микроокружения. **Цель исследования** – изучить молекулярные особенности и клиническую значимость HER2-low статуса в зависимости от генетического профиля HER2-негативного PMЖ. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование (2022–23 гг.) включено 282 больных наследственным и спорадическим PMЖ. Проведен генетический анализ мутаций генов HRR (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова), оценены TILs и лечебный патоморфоз. Иммуногистохимия первичной опухоли включала антитела к рецепторам эстрогена, прогестерона, HER2, Ki67, CD8, CD4, CD68, CD163. Статистический анализ выполнен с использованием IBM SPSS Statistics v.22. **Результаты.** Наследственный PMЖ чаще связан с HER2-zero статусом из-за мутаций *BRCA1/2* ( $p < 0,001$ ), в то время как мутации других генов HRR связаны с HER2-low статусом ( $p < 0,05$ ). HER2-low статус ассоциирован с люминальным А подтипом, низкой иммунной инфильтрацией (TILs 1 балл), преобладанием макрофагальной реакции (CD68≥67 %) и низким уровнем Т-лимфоцитов (CD4+Т-ЛФ<2,5 %, CD8+Т-ЛФ<6 %), что снижает эффективность химиотерапии. При люминальном подтипе HER2-low не влияет на выживаемость без проявлений заболевания (ВБПЗ), но улучшает ВБПЗ у женщин моложе 43 лет. Наличие *mBRCA2* ухудшает выживаемость при HER2-zero статусе, а *mBRCA1* – при HER2-low статусе ТНРМЖ. HER2-low статус демонстрирует дискордантность между первичной опухолью и

метастазами, чаще переходя в HER2-low при люминальном HER2-zero. **Заключение.** HER2-low статус важен как биомаркер при прогрессирующем РМЖ, требующем повторного анализа для расширения возможностей терапии. Необходимы дальнейшая разработка и оптимизация лечебных стратегий РМЖ с учетом молекулярного профиля и микроокружения опухоли.

**Ключевые слова:** HER2-негативный рак молочной железы, HER2-low статус, мутации *BRCA 1/2*, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

## HER2-LOW STATUS AS A DYNAMIC BIOMARKER IN BREAST CANCER: MOLECULAR AND CLINICAL CORRELATIONS

A.I. Stukan<sup>1</sup>, S.V. Vtorushin<sup>2,3</sup>, A.P. Bogdan<sup>1</sup>, T.Yu. Semiglazova<sup>4</sup>,  
V.V. Kudrina<sup>1,5</sup>, V.N. Bodnya<sup>1,6</sup>, V.A. Porkhanov<sup>1,6</sup>, A.A. Dovlatbekyan<sup>7</sup>,  
M.A. Chagiev<sup>1</sup>, A.A. Naniz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia

4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>3</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia

2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

<sup>4</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia

68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

<sup>5</sup>Clinical Oncology Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai

146, Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia

<sup>6</sup>Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky

167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia.

<sup>7</sup>Center for Outpatient Oncology Care – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V.

Ochapovsky

Build. 3, Repin Lane, Krasnodar, 350051, Russia

### Abstract

**Background.** The majority of breast cancers (BC) are HER2-low defined by an immunohistochemical score of 1+ or 2+ with a negative fluorescence in situ hybridization (FISH) test. The prognostic significance of HER2-low BC remains controversial, but demonstrates immunosuppressive activity and disruption of the cGAS-STING pathway. Trastuzumab-deruxtecan is effective in HER2-low due to its immunomodulatory properties. The development of new HER2-targeted therapy is relevant for the correction of the immunosuppressive microenvironment. **Objective:** to study the molecular features and clinical significance of HER2-low status depending on the genetic profile of HER2-negative breast cancer. **Material and Methods.** A retrospective study (2022–2023) included 282 patients with hereditary and sporadic BC. A genetic analysis of HRR gene mutations was performed at N.N. Petrov National Research Medical Center of Oncology. TILs and pathological response were evaluated. Immunohistochemistry included antibodies to estrogen, progesterone, HER2, Ki67, CD8, CD4, CD68, and CD163 receptors. The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.22. **Results.** Hereditary BC is often associated with HER2-zero status due to *mBRCA1/2* ( $p < 0.001$ ), while mutations in other HRR genes are associated with HER2-low status ( $p < 0.05$ ). HER2-low BC is associated with the luminal A subtype, low tumor-infiltrating lymphocytes (TILs 1 score), high proportion of macrophages ( $CD68 \geq 67\%$ ) and low level of T-lymphocytes ( $CD4 + TILs < 2.5\%$ ,  $CD8 + TILs < 6\%$ ), which reduces the effectiveness of chemotherapy. With the luminal subtype, HER2-low does not affect disease-free survival (DFS), but it improves DFS in women under the age of 43 years. The presence of *mBRCA2* worsens survival in HER2-zero status, and *mBRCA1* in HER2-low breast cancer status. HER2-low status demonstrates discordance between the primary tumor and its metastases, with a common shift from HER2-zero to HER2-low. **Conclusion.** HER2-low status is a biomarker in advanced BC that expands therapeutic options. Further development and optimization of breast cancer treatment strategies is required, taking into account the molecular profile and microenvironment of the tumor.

**Key words:** HER2-negative breast cancer, HER2-low status, *BRCA1/2* mutations, tumor-infiltrating lymphocytes.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой молекулярно-генетически разнородное заболевание, характеризующееся значительными различиями в клиническом течении и прогнозе даже в пределах одного суррогатного подтипа [1, 2]. В большинстве случаев РМЖ относится к HER2-негативному подтипу, включающему опухоли с низким уровнем экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2 (иммуногистохимия (ИГХ) 1+ или 2+ при отрицательном результате FISH-анализа), так называемому HER2-low подтипу [3].

HER2-low подтип РМЖ включает как гормон-рецептор-позитивные (ГР-позитивные), так и трижды негативные опухоли. Однако прогностическое значение HER2-low статуса остается предметом обсуждения. Кроме того, HER2-low РМЖ характеризуется биологической гетерогенностью. По сравнению с HER2-zero (HER2 0) опухолями HER2-low подтип чаще встречается среди ГР-позитивных РМЖ, сопровождаясь более низким уровнем Ki67 и демонстрируя отсутствие эффективности неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ). Тем не менее данные о прогностической значимости HER2-low статуса остаются неоднозначными [4–6]. Ограниченные сведения имеются о HER2-low статусе при наследственном РМЖ. Известно, что у молодых пациенток с герминальными мутациями *BRCA1/2* HER2-low статус чаще ассоциируется с мутациями гена *BRCA2* и люминальным подтипом опухоли. При этом низкий уровень HER2 может быть связан с относительным улучшением прогноза заболевания [7].

С биологической точки зрения роль HER2 в канцерогенезе может быть обусловлена его иммуносупрессивной активностью, проявляющейся через блокирование взаимодействия STING-TBK1 и нарушение активации пути cGAS-STING [8]. В этом контексте разработка новых стратегий таргетной терапии HER2 остается актуальной задачей современной онкологии. Перспективные направления включают создание иммуноконъюгатов, рап-EGFR тирозинкиназных ингибиторов, вакцин против HER2 и биспецифических антител [9–12]. Одним из многообещающих препаратов является трастузумаб дерукстека (T-DXd), способный активировать путь cGAS-STING посредством двух механизмов: освобождения STING от ингибирования HER2 и увеличения количества цитозольной ДНК. Несмотря на очевидную противоопухолевую активность опосредованного cGAS-STING ответа на интерферон-I, данный путь также может оказывать двойственное влияние на опухолевое микроокружение. Считается, что в определенных условиях cGAS-STING может способствовать метастазированию и прогрессированию опухоли, вероятно, за счет хронического воспаления и привлечения супрессорных клеток миелоидного происхождения.

Более того, cGAS выполняет STING-независимые функции в ядре, включая регуляцию восстановления ДНК и контроль клеточного старения. Это подчеркивает необходимость взвешенного подхода к воздействию на путь cGAS-STING, учитывая как его противоопухолевый, так и потенциальный проопухолевый эффект [8].

С учетом вышеизложенного представляются актуальными изучение распространенности HER2-low статуса при РМЖ, а также оценка его прогностической и предиктивной значимости в зависимости от молекулярно-генетических характеристик, включая наследственные формы заболевания.

**Цель исследования** – изучить молекулярные особенности и клиническую значимость HER2-low статуса в зависимости от молекулярно-генетического профиля HER2-негативного рака молочной железы

## Материал и методы

В ретроспективное исследование за период с 2022 по 2023 г. были включены 282 больных РМЖ с известным статусом мутаций генов репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR).

На момент включения все пациентки имели данные о мутационном профиле генов HRR, а диагноз рака молочной железы, включая прогрессирование, мог быть установлен ранее.

Диагноз РМЖ устанавливался гистологически на основе исследования биопсийного материала в соответствии с действующей классификацией ВОЗ. TILs: TILs оценивались согласно классификации ВОЗ и рекомендациям TILs Breast International Working Group (<https://www.tilsinbreastcancer.org>). В оценку включались только мононуклеарные воспалительные клетки, находящиеся в строме опухоли. Перитуморальный лимфоидный инфильтрат не учитывался. Уровень TILs классифицировался следующим образом: низкий (0–10 %), промежуточный (11–49 %) и высокий (50–100 %). В операционном материале дополнительно оценивалась степень лечебного патоморфоза опухоли.

Генетический анализ мутаций генов HRR был выполнен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Лимфоциты периферической крови анализировались на наличие распространенных в славянской популяции герминальных мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *BLM*, *NBN* с использованием метода аллель-специфичной ПЦР (АС-ПЦР). В случае отсутствия отдельных мутаций генов применялось секвенирование нового поколения (NGS) для анализа кодирующей последовательности генов *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось на парафиновых срезах автоматизированным методом с использованием моноклональных антител к следующим маркерам: рецепторам эстрогена (clone SP1, Novocastra (Leica)), рецепто-

рам прогестерона (clone 1E2, Novocastra (Leica)), HER2 (clone 4B5, Roche (Ventana)), Ki67 (clone SP6 LabVision, 1:400), CD8 (clone 1448 DBS, 1:100), CD4 (clone 4B12 Dako, 1:50), CD68 (clone KP1 DBS, 1:100), CD163 (clone 10D6 DBS, 1:200). Статус экспрессии HER2/neu определялся в соответствии с рекомендациями Американской коллегии патологов и Американского общества клинической онкологии (ASCO/CAP, 2023). В случае выявления 2+ по ИГХ дополнительно выполнялся FISH-анализ для исключения амплификации гена *HER2*. В исследование включались только пациентки без амплификации *HER2*. Доля клеток с ядерным окрашиванием рецепторов эстрогена и прогестерона оценивалась при пороге положительности в 1 % опухолевых клеток.

Экспрессия иммунных маркеров CD4, CD8, CD68, CD163 оценивалась как процент окрашенных клеток от общего числа моноклеарных иммунных клеток в интратуморальной и стромальной областях. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8 и индекс CD68/CD163 рассчитывались как соотношение медианных значений экспрессии в подгруппах.

Статистический анализ проводился с использованием пакета IBM SPSS Statistics v. 22. Срез клинических данных произведен в августе 2023 г. Медиана наблюдения составила 39 мес (интерквартильный размах 36–48) для люминального РМЖ и 40 мес (интерквартильный размах 35–48) для трижды негативного РМЖ (ТНПМЖ). Влияние факторов на клинические исходы оценивалось методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Основным показателем являлась выживаемость без проявлений заболевания (ВБПЗ), к событиям относили локорегионарные рецидивы и отдаленные метастазы в соответствии с методологией определения конечных точек эффективности адъювантной терапии РМЖ (The STEEP System) [13]. В случае отсутствия этих событий данные были цензурированы. Для оценки ВБПЗ и общей продолжительности жизни применялся метод построения кривых Каплана–Майера, а для анализа статистической значимости различий использовался логарифмический ранговый критерий (Log-rank test).

## Результаты

В результате проведенного исследования люминальный суррогатный подтип рака молочной железы (РМЖ) был выявлен у 178 (63 %) пациенток, в то время как трижды негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) диагностирован у 104 пациенток. Статус HER2-zero отмечен у 187 (69 %), а HER2-low – у 84 (31 %) пациенток. Средний возраст пациенток с люминальным РМЖ составил  $46 \pm 9,7$  года (минимум – 27 лет, максимум – 71 год). В группе ТНПМЖ медиана возраста составила

34 года (интерквартильный размах 24–40 лет), с диапазоном от 20 до 69 лет. HER2-low статус был выявлен у 42 % пациенток с люминальным РМЖ и только у 11 % пациенток с ТНПМЖ.

Наследственный характер заболевания в группе люминального РМЖ установлен у 79 (44 %) пациенток, при этом преобладали мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* (48 и 34 % соответственно). В группе ТНПМЖ преобладали ГМ *BRCA1*, выявленные у 90 % пациенток (табл. 1). Отсутствие мутаций генов HRR (дикого типа, wild type – wt HRR) обнаружено у 101 (36 %) пациентки.

В общей когорте пациенток HER2-low статус чаще выявлялся при отсутствии мутаций генов HRR ( $p < 0,001$ ). В то же время наличие мутаций *BRCA1/2* ассоциировалось с преобладанием HER2-zero статуса ( $p < 0,001$ ) по сравнению с другими мутациями HRR или отсутствием мутаций. В частности, наличие мутации *BRCA1* значительно чаще сопровождалось отсутствием HER2-low статуса ( $p < 0,001$ ). При этом мутации *BRCA2* отдельно не демонстрировали статистически значимой ассоциации с HER2-low статусом ( $p = 0,133$ ). Напротив, наличие других мутаций генов HRR коррелировало с более частым выявлением HER2-low статуса ( $p = 0,02$ ).

Пациенткам с ранним и местнораспространенным ТНПМЖ ( $n = 99$ ) неоадъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) проведена в 34 % случаев (табл. 1). Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) после НАПХТ не демонстрировало связи с HER2-low статусом ( $p = 0,662$ ) (табл. 2).

В общей группе пациенток HER2-low статус, по сравнению с HER2-zero, характеризовался более высокими уровнями экспрессии эстрогеновых (ЭР) (медиана – 90 vs 80 %,  $p < 0,001$ ) и прогестероновых рецепторов (ПР) (медиана – 55 vs 45 %,  $p < 0,001$ ). При этом уровень инфильтрации TILs достоверно не различался между группами HER2-zero и HER2-low, составив 1 балл (медиана – 7 vs 5 %,  $p = 0,980$ ). Однако при анализе субпопуляционного состава TILs в случае HER2-low статуса наблюдался достоверно более низкий уровень маркера CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с HER2-zero статусом (медиана – 3 vs 20 %,  $p < 0,05$ ). Напротив, уровень экспрессии макрофагального маркера CD68 был выше в группе HER2-low (медиана – 85 vs 60 %,  $p = 0,014$ ), что может указывать на преобладание макрофагальной инфильтрации в данной группе (табл. 3).

Полученные результаты подчеркивают различия в иммунном микроокружении HER2-low и HER2-zero опухолей, что может иметь значение для выбора стратегии терапии и прогноза заболевания. При этом по данным ROC-анализа HER2-low статус ассоциирован с уровнем экспрессии ЭР  $\geq 75$  %, ПР  $\geq 15$  % и Ki67  $< 20$  %, что характеризует люминальный А-суррогатный тип РМЖ. Также выявлены уровни маркеров микроокружения, характерные



Таблица 1/Table 1

**Характеристика пациенток с люминальным и трижды негативным HER2-негативным раком молочной железы**

**Characteristics of patients with luminal and triple-negative HER2-negative breast cancer**

| Параметр/Parameter                                                      | Люминальный РМЖ/<br>Luminal BC (n=178) | ТНРМЖ/<br>TNBC (n=104) |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|
| Гистологический подтип/Histological subtype                             |                                        |                        |
| Протоковый рак/Ductal cancer                                            | 170                                    | 104                    |
| Дольковый рак/Lobular cancer                                            | 8                                      | 0                      |
| Степень дифференцировки/Grade of differentiation                        |                                        |                        |
| G1                                                                      | 6                                      | 0                      |
| G2                                                                      | 55                                     | 0                      |
| G3                                                                      | 30                                     | 104                    |
| Неизвестно/Unknown                                                      | 87                                     | –                      |
| Суррогатный подтип/Surrogate subtype                                    |                                        |                        |
| Люминальный А/Luminal A                                                 | 96                                     | –                      |
| Люминальный В/Luminal B                                                 | 82                                     | –                      |
| HER2-статус/HER2-status                                                 |                                        |                        |
| HER2-zero                                                               | 103                                    | 93                     |
| HER2-low (1+,2+)                                                        | 75                                     | 11                     |
| Мутированный ген/Mutant gene                                            |                                        |                        |
| BRCA1                                                                   | 38                                     | 90                     |
| BRCA2                                                                   | 27                                     | 5                      |
| Другие mHRR/other mHRR                                                  |                                        |                        |
| CHEK2/ATM/PALB2/NBN/BLM                                                 | 7/3/1/5/2                              | 7                      |
| Нет мутации генов HRR/Wild-type HRR genes                               | 99                                     | 2                      |
| Первичная распространенность/Primary prevalence                         |                                        |                        |
| pT1/T2/T3/T4                                                            | 53/70/7/25                             | 31/28/0/0              |
| cT1/T2/T3/T4                                                            | 8/1/14                                 | 2/22/4/17              |
| pN0/N1/N2/N3                                                            | 62/60/26/7                             | 47/11/4/2              |
| cN0/N+                                                                  | 10/13                                  | 15/11/7/1              |
| M0/M1                                                                   | 155/23                                 | 5                      |
| Неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ)/Neoadjuvant chemotherapy (NACT) |                                        |                        |
| Не назначена/Not assigned                                               | 105                                    | 64                     |
| Назначена/Assigned                                                      | 50                                     | 35                     |
| Стадия при НАПХТ/Pre-NACT stage                                         |                                        |                        |
| cIIa/IIb                                                                | 7/13                                   | 9/8                    |
| cIIIa/IIIb/IIIc                                                         | 9/16/5                                 | 6/9/2                  |
| Таксаны в схеме НАПХТ/Taxane-based NACT                                 |                                        |                        |
| Нет/Not present                                                         | 36                                     | 11                     |
| Есть/Present                                                            | 24                                     | 24                     |
| Платина в схеме НАПХТ/Platinum-based NACT                               |                                        |                        |
| Нет/Not present                                                         | 43                                     | 29                     |
| Есть/Present                                                            | 7                                      | 6                      |
| Ответ опухоли на НАПХТ/Tumor response to NACT                           |                                        |                        |
| RCB0                                                                    | 0                                      | 2                      |
| RCB1                                                                    | 1                                      | 1                      |
| RCB2                                                                    | 11                                     | 5                      |
| RCB3                                                                    | 6                                      | 2                      |
| Прогрессирование/Progression                                            | 5                                      | 10                     |
| Нет данных RCB/No data on RCB                                           | 27                                     | 15                     |
| pCR                                                                     |                                        |                        |
| Нет/Not present                                                         | 45                                     | 26                     |
| Есть/Present                                                            | 5                                      | 9                      |
| Объем операции/Type of Surgery                                          |                                        |                        |
| Нет/None                                                                | 13                                     | 16                     |
| Радикальная резекция/Radical resection                                  | 68                                     | 40                     |

Окончание Таблицы 1/End of Table 1

|                                                                                                                                                   |     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|
| РМЭ/RME                                                                                                                                           | 74  | 46 |
| Двусторонняя РМЭ/Two-side RME                                                                                                                     | 0   | 2  |
| Адьювантная/Постнеоадьювантная ПХТ/Adjuvant/Post-Neoadjuvant CT                                                                                   |     |    |
| Нет/Not present                                                                                                                                   | 68  | 56 |
| Есть/Present                                                                                                                                      | 87  | 43 |
| Послеоперационная ЛТ/Postoperative RT                                                                                                             |     |    |
| Нет/Not present                                                                                                                                   | 103 | 35 |
| Есть/Present                                                                                                                                      | 39  | 48 |
| Адьювантная ГТ/Adjuvant hormone therapy                                                                                                           |     |    |
| Нет/None                                                                                                                                          | 2   | –  |
| Тамоксифен/Tamoxifen                                                                                                                              | 120 | –  |
| Ингибиторы ароматазы/Aromatase inhibitors                                                                                                         | 233 | –  |
| Овариальная супрессия/Ovarian Suppression                                                                                                         |     |    |
| Нет/None                                                                                                                                          | 112 | 97 |
| Овариэктомия/Oophorectomy                                                                                                                         | 3   | 2  |
| аЛПРГ/LHRH agonists                                                                                                                               | 40  | –  |
| Рецидив/Прогрессирование после лечения/Recurrence/Progression after treatment                                                                     |     |    |
| Нет/Not present                                                                                                                                   | 73  | 56 |
| Есть/Present                                                                                                                                      | 105 | 43 |
| Выполнена биопсия и определен рецепторный статус рецидива/метастаза/<br>Biopsy of recurrence/metastasis performed with receptor status assessment | 79  | 10 |

Примечания: РМЭ – радикальная мастэктомия; ЛТ – лучевая терапия; ГТ – гормонотерапия; таблица составлена авторами.

Notes: RME – radical mastectomy, RT – radiotherapy; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Корреляция клинических и генетических факторов при HER2-zero/HER2-low  
Correlation of clinical and genetic factors in HER2zero/HER2low

| Параметр/Parameter                                                           | HER2-zero-статус/HER2-zero-status | HER2-low-статус/HER2-low-status | p      |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------|
| wtHRR <sup>1</sup> /mHRR <sup>2</sup>                                        | 53/141                            | 48/35                           | <0,001 |
| Другие mHRR не BRCA1/2 / Все опухоли/<br>Other mHRR not BRCA1/2 / All tumors | 182/12                            | 70/13                           | 0,020  |
| wtBRCA1/2/mBRCA1/2                                                           | 68/126                            | 60/22                           | <0,001 |
| mBRCA1/Все мутации HRR/<br>mBRCA1/All HRR mutations                          | 110/31                            | 14/21                           | <0,001 |
| mBRCA2/Все мутации HRR/<br>mBRCA2/All HRR mutations                          | 19/122                            | 8/27                            | 0,133  |
| pCR после НАПХТ/pCR after NAPCT (n=85)                                       |                                   |                                 |        |
| Нет/Not present                                                              | 51                                | 18                              | 0,662  |
| Есть/Present                                                                 | 7                                 | 2                               |        |

Примечания: <sup>1</sup> – wtBRCA1/2 – дикий тип BRCA1/2; <sup>2</sup> – mBRCA1/2 – мутированные гены BRCA1/2; таблица составлена авторами.

Notes: <sup>1</sup> – wtBRCA1/2 – wild type BRCA1/2; <sup>2</sup> – mBRCA1/2 – mutant BRCA1/2-genes; created by the authors.

для HER2low-статуса: с высоким уровнем маркера макрофагов CD68≥67 % и низким уровнем Т-лимфоцитов CD4<2,5 %, CD8<6 % (табл. 4).

Прогностическая значимость HER2-low статуса в зависимости от суррогатного подтипа РМЖ

На предмет онкологических результатов проанализированы данные 155 больных ранним и местнораспространенным гормон-рецептор-позитивным HER2-негативным РМЖ. При медиане наблюдения 39 мес (интерквартильный размах 36–48) медиана ВБПЗ не зависит от HER2-статуса: при HER2-low – 48 мес, при HER2-zero – 36 мес (p=0,780, log-rank). Однако при HER2-low статусе в подгрупповом

анализе кривых Каплана–Майера Ме ВБПЗ выше у больных в возрасте менее 43 лет (Ме – 60 vs 36 мес, p=0,03). В зависимости от экспрессии HER2-zero/HER2-low ВБПЗ не различалось при люминальном А (Ме – 24 vs 48 мес соответственно, p=0,229, log-rank) и люминальном В подтипах (Ме – 36 vs 48 мес соответственно, p=0,591). Выживаемость без признаков заболевания не зависела от HER2-статуса первичной опухоли ни при наследственном (p=0,897), ни при спорадическом РМЖ (p=0,326). Однако в подгрупповом анализе наличие герминальной мутации BRCA2 в сравнении с другими мутациями и спорадическим РМЖ снижает показатели ВБПЗ при выявлении HER2-low люминального РМЖ (Ме – 14 vs 48 мес, 0,045)

Таблица 3/Table 3

**Молекулярные маркеры и иммунное опухолевое микроокружение РМЖ в зависимости от HER2-zero/HER2-low статуса****Molecular markers and the immune tumor microenvironment of breast cancer, depending on HER2-zero/HER2-low status**

| Параметр/Parameter       | HER2-статус/HER2-status |               |                | HER2-zero vs HER2-low, p |
|--------------------------|-------------------------|---------------|----------------|--------------------------|
|                          | HER2-negative           | HER2-zero     | HER2-low       |                          |
| TILs, Me (Q25-Q75), %    | 7 (5–12)                | 7 (3,5–14,25) | 5 (4,5–10,5)   | 0,980                    |
| CD4, Me (Q25-Q75), %     | 15 (5–40)               | 50 (6,5–40)   | 5 (3–25)       | 0,09                     |
| CD8, Me (Q25-Q75), %     | 10 (5–30)               | 20 (5,5–30)   | 3 (1–6,25)     | 0,01                     |
| CD4/CD8, Me (Q25-Q75)    | 1,5 (1–3)               | 2,5 (1–3,25)  | 1,3 (0,85–2,3) | 0,174                    |
| CD68, Me (Q25-Q75), %    | 70 (25–80)              | 60 (15–80)    | 85 (70–90)     | 0,014                    |
| CD163, Me (Q25-Q75), %   | 60 (20–70)              | 6 (11,25–70)  | 60 (60–70)     | 0,629                    |
| CD163/CD68, Me (Q25-Q75) | 0,9 (0,6–1,1)           | 0,8 (0,7–0,9) | 0,9 (0,6–1,2)  | 0,065                    |
| ЭР/ER, Me (Q25-Q75), %   | 85 (25–100)             | 80 (15–100)   | 90 (75–97)     | <0,001                   |
| ПР/PR, Me (Q25-Q75), %   | 55 (0–92)               | 45 (0–90)     | 55 (0–100)     | <0,001                   |
| Ki67, Me (Q25-Q75), %    | 27 (10–52)              | 30 (10–65)    | 28 (6–48)      | <0,001                   |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

**ROC-анализ уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и иммунных маркеров, ассоциированных с HER2-low статусом первичной опухоли****ROC-analysis of the expression levels of steroid hormone receptors and immune markers associated with HER2-low-status of the primary tumor**

| Параметр/<br>Parameter | Cut-off-точка/<br>Cut-off-value | AUC           | 95 % ДИ/<br>95 % CI | p      | Se     | Sp     |
|------------------------|---------------------------------|---------------|---------------------|--------|--------|--------|
| ЭР, %/ER, %            | ≥75                             | 0,707 ± 0,032 | 0,643–0,771         | <0,001 | 76 %   | 60 %   |
| ПР, %/PR, %            | ≥15                             | 0,680 ± 0,034 | 0,613–0,746         | <0,001 | 71,6 % | 63 %   |
| Ki67, %                | <20                             | 0,670 ± 0,035 | 0,601–0,740         | <0,001 | 66 %   | 63 %   |
| CD68, %                | ≥67                             | 0,742 ± 0,071 | 0,603–0,881         | 0,007  | 85,7 % | 46,3 % |
| CD4, %                 | <2,5                            | 0,721 ± 0,088 | 0,549–0,894         | 0,014  | 75,6 % | 64 %   |
| CD8, %                 | <6                              | 0,819 ± 0,065 | 0,691–0,946         | 0,000  | 75,6 % | 78 %   |

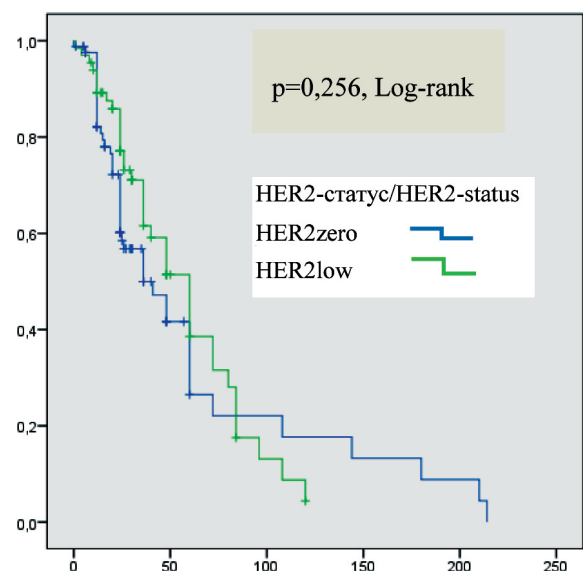
Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

и при HER2-zero (Me – 15 vs 25 мес,  $p=0,034$ ). У больных тройным негативным РМЖ в однофакторном и многофакторном анализе HER2-low статус не влияет на показатели ВБПЗ ( $p>0,05$ ). При медиане наблюдения 40 мес выявлено отсутствие различий в ВБПЗ при HER2-low и HER2-zero статусе ( $p=0,936$ ). Однако в подгрупповом анализе только при HER2-zero наличие *BRCA1*-мутации увеличивало ВБПЗ (Me – 48 vs 24 мес,  $p=0,028$ ). При HER2-low нет различий в зависимости от мутированного гена ( $p=0,356$ ) (рис. 1).

**Молекулярные особенности метастатического процесса люминального РМЖ в зависимости от HER2-zero/HER2-low статуса**

При более высокой экспрессии ЭР, ПР и низком уровне Ki67 ( $p<0,05$ ) в первичной опухоли при HER2-low статусе в первичной опухоли экспрессия ЭР, ПР и Ki67 в метастатическом очаге не различалась в зависимости от HER2-low/HER2-zero статуса первичной опухоли ( $p>0,05$ ). Однако при

Рис. 1. См. стр. 36  
Fig. 1. P. 36

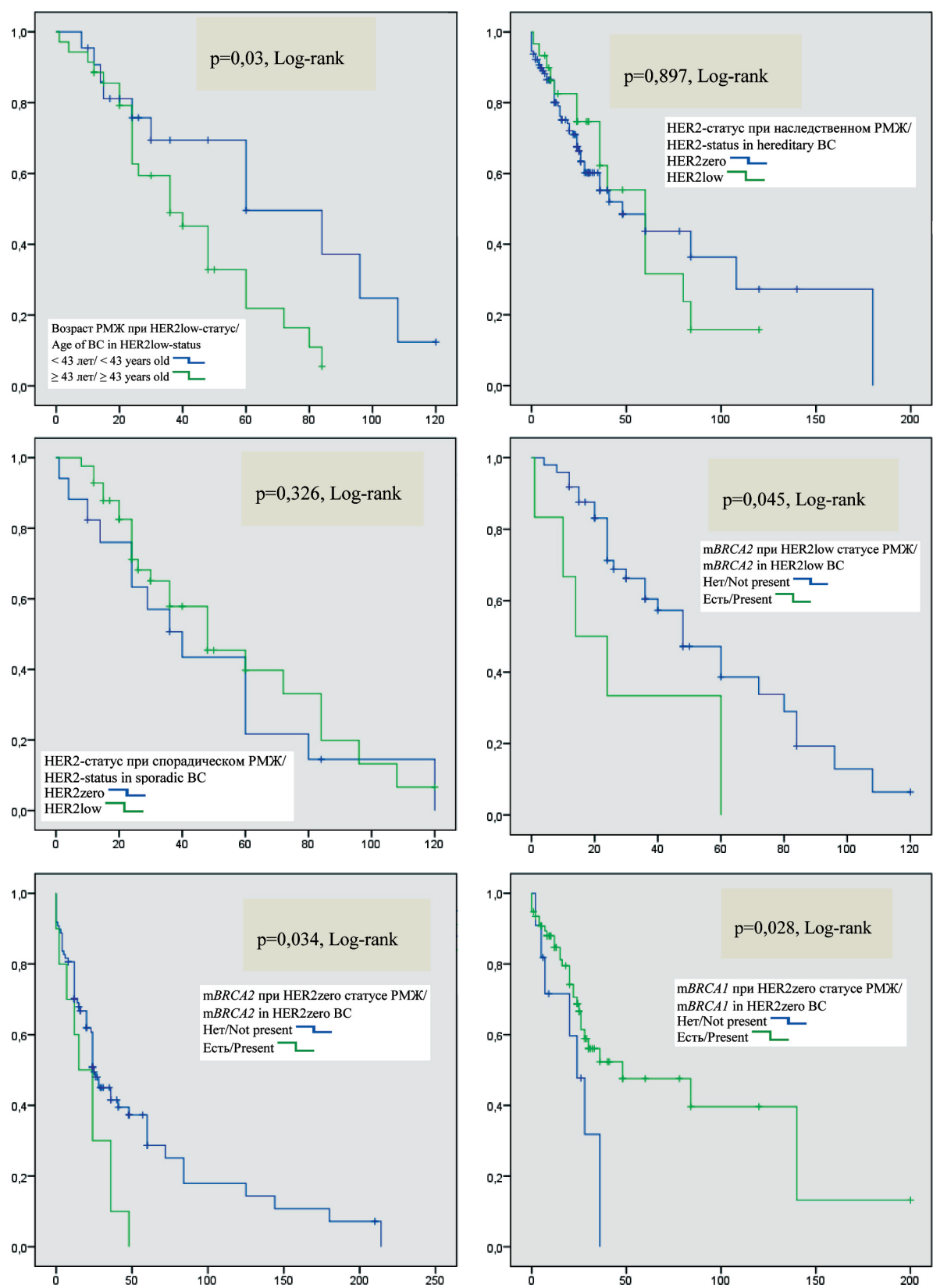


Рис. 1. Кривые Каплана–Майера влияния HER2-статуса на ВБПЗ с учетом молекулярных и клинических факторов.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Kaplan–Meier curves of the effect of HER2 status on the DFS of breast cancer, taking into account molecular and clinical factors.  
Note: created by the authors



Таблица 5/Table 5

**Анализ экспрессии ЭР, ПР, HER2, Ki67 в первичной опухоли и метастазах**  
**Analysis of ER, PR, HER2, and Ki67 expression in primary tumors and metastases**

| Параметр/<br>Parameter                                                   | HER2-<br>zero   | HER2-<br>low    | HER2-zero/HER2-low<br>в первичной опухоли, p/<br>HER2-zero/HER2-low<br>in the primary tumor, p | HER2-zero/HER2-low<br>в метастазах, p/<br>HER2-zero/HER2-low<br>in metastasis, p |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| ЭР в первичной опухоли/<br>ER in the primary tumor, Me (Q25-Q75), %      | 25<br>(0–100)   | 100<br>(80–100) | <0,001                                                                                         | NA                                                                               |
| ЭР в метастазах/<br>ER in metastasis, Me, (Q25-Q75), %                   | 100<br>(52–100) | 90<br>(87–100)  | 0,765                                                                                          | 0,811                                                                            |
| ПР в первичной опухоли/<br>PR in the primary tumor, Me, (Q25-Q75), %     | 0<br>(0–82)     | 80<br>(12–100)  | <0,001                                                                                         | NA                                                                               |
| ПР в метастазах/<br>PR in metastasis, Me, (Q25-Q75), %                   | 30<br>(0–100)   | 0<br>(0–40)     | 0,666                                                                                          | 0,018                                                                            |
| Ki67 в первичной опухоли/<br>Ki67 in the primary tumor, Me, (Q25-Q75), % | 40<br>(15–70)   | 17<br>(10–30)   | <0,001                                                                                         | NA                                                                               |
| Ki67 в метастазах/<br>Ki67 in metastasis, Me (Q25-Q75), %                | 30<br>(15–60)   | 20<br>(15–40)   | 0,069                                                                                          | 0,361                                                                            |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 6/Table 6

**ROC-анализ уровня экспрессии молекулярных маркеров, ассоциированных с HER2-low статусом первичной опухоли**  
**ROC analysis of the expression level of molecular markers associated with HER2-low status of the primary tumor**

| Параметр/<br>Parameter                                 | Cut-off | АИС           | 95 %ДИ/<br>95 % CI | p     | Se     | Sp   |
|--------------------------------------------------------|---------|---------------|--------------------|-------|--------|------|
| ЭР в первичной опухоли/<br>ER in the primary tumor     | ≥85 %   | 0,653 ± 0,056 | 0,544–0,763        | 0,016 | 74,2 % | 60 % |
| ЭР в метастазах/<br>ER in metastasis                   | ≥75 %   | 0,665 ± 0,055 | 0,558–0,772        | 0,009 | 80,6 % | 57 % |
| ПР в первичной опухоли/<br>PR in the primary tumor     | ≥35 %   | 0,613 ± 0,058 | 0,499–0,728        | 0,075 | 71,6 % | 63 % |
| Ki67 в первичной опухоли/<br>Ki67 in the primary tumor | <17,5 % | 0,625 ± 0,058 | 0,512–0,738        | 0,049 | 65 %   | 49 % |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

HER2-low статусе метастаза выявлен меньший уровень экспрессии ПР в метастатическом очаге, чем в первичной опухоли (Me – 0 vs 30 %, p=0,018) (табл. 5).

Клинические и молекулярные факторы не показали связь с HER2-low статусом метастатического очага (p>0,05). Тем не менее по данным ROC-анализа значимо на экспрессию HER2-low в метастазах влияет ЭР≥85% в первичной опухоли, ЭР≥75% в метастазах, экспрессия ПР≥35% в первичной опухоли и Ki67 в первичной опухоли <17,5%. Таким образом, при люминальном А подтипе первичной опухоли в метастазах возможно выявить HER2-low статус (табл. 6). При этом у больных ГР-позитивным HER2-отрицательным РМЖ при изначально HER2-zero статусе первичной опухоли при прогрессировании статус опухоли статистически значимо почти в половине случаев повышается

до HER2-low статуса в метастазах/рецидивной опухоли. В случае изначального статуса HER2-low в основном статус не меняется и демонстрирует потерю экспрессии до HER2-zero только в 25% случаев (p=0,015)

### Обсуждение

В представленном исследовании наследственный рак статистически значимо связан с HER2-zero статусом за счет мутаций *BRCA1/2* (p<0,001). Однако наличие мутаций других генов HRR характеризуется частым выявлением HER2-low статуса (p<0,05). Обнаружено отсутствие значимой связи HER2-статуса с регрессом опухоли после НАПХТ в общей группе пациенток (n=85) (p<0,05). Наличие HER2-low характеризуется высоким уровнем экспрессии гормональных рецепторов – люминальным А подтипом опухоли (p<0,05). Вне зависимости от

уровня экспрессии HER2-zero/HER2-low особенностью опухолевого микроокружения является низкая иммунная инфильтрация с отсутствием различий TILs. Это подтверждает возможную роль нарушений врожденной иммунной системы ввиду особенностей опухолевой клетки. По нашим данным, для HER2-low статуса характерен низкий уровень TILs (1 балл), как и для люминального РМЖ, с преобладанием макрофагальной реакции (ОАМ)  $CD68 \geq 67\%$  и низким уровнем Т-лимфоцитов  $CD4 < 2,5\%$ ,  $CD8 < 6\%$ . Это может влиять на эффективность стандартной химиотерапии и объяснять отсутствие ответа на НАПХТ.

По нашим данным, при HER2-low в сравнении с HER2-zero статусом наблюдается преимущественное наличие люминального подтипа, что согласуется с результатами мировых исследований. По данным молекулярно-генетического анализа секвенированием нового поколения и TCGA не обнаружено существенных различий в мутационном профиле и вариациях числа копий генов между опухолями с низким уровнем HER2-low и HER2-zero. По другим данным, соматические мутации в когорте с низким уровнем HER2 значительно отличаются от мутаций в когорте с положительным или отрицательным уровнем HER2. Тем не менее авторы не проводили анализ подгрупп в зависимости от статуса HR, что ограничивает интерпретацию этого исследования [14]. Прогностическая роль HER2-low также остается спорной [15]. Недавний метаанализ 42 исследований показал, что при опухолях с HER2-low частота pCR была ниже, чем при HER2-zero (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,62–0,88;  $p=0,001$ ), за счет люминального подтипа, но для ТНРМЖ различия не выявлены [14]. Соответственно, показано как благоприятное, так и неблагоприятное влияние на показатели ОВ и отличие от HER2-zero. HER2-low – независимый прогностический фактор выживаемости без признаков заболевания и продолжительности жизни в популяции, что справедливо для люминального РМЖ. При ТНРМЖ различий в ВБПЗ не выявлено, но ОВ выше в HER2-low группе в отличие от HER2-zero. При метастатическом РМЖ HER2-low ассоциирован с большей продолжительностью жизни в популяции, независимо от гормонального статуса [14]. В представленном нами исследовании HER2-low в общей когорте пациенток не влиял на ВБПЗ при люминальном подтипе. Но в подгрупповом анализе пациентки моложе 43 лет имели более высокие показатели ВБПЗ, вероятно ввиду гормональных особенностей и иммунного статуса. При этом наличие мутации *BRCA2* ухудшает показатели выживаемости при HER2-zero и близко к статистической значимости при HER2-low статусе. При ТНРМЖ только наличие *BRCA1* при HER2-zero снижало ВБПЗ.

Частота дискордантности HER2-статуса между первичной опухолью и резидуальной опухолью

после проведения полихимиотерапии составляет 21,4–36,4 % [15–18]. Также изменения HER2-статуса первичной опухоли в рецидиве и/или метастатическом очаге выявлены в 27,6–38 % случаев, а при повторных биопсиях новых метастатических очагов статус меняется в 50 % случаев [15, 19–21]. Эти данные подтверждают полученные нами результаты и демонстрируют нестабильность HER2-low статуса, что диктует необходимость повторного анализа резидуальной опухоли после НАПХТ и метастатического очага для расширения возможностей терапии. При этом изменения HER2-статуса от HER2-low до HER2-zero и наоборот не влияют на БРВ, но переход от HER2-zero до HER2-low снижает ВБИЗ в сравнении с неизменным уровнем HER2-low [15, 17]. При переходе от HER2-low к HER2-zero улучшаются показатели безрецидивной и общей выживаемости в сравнении с постоянным HER2-zero статусом. Механизмы изменения статуса HER2 могут быть связаны с внутриопухолевой гетерогенностью РМЖ, а также клональной селекцией ввиду проведенного лечения. При этом люминальный HER2-zero РМЖ имеет выше вероятность перехода в HER2-low, чем наоборот. Это может быть следствием взаимосвязи между экспрессией гормональных рецепторов и HER2-low статусом [17].

В настоящее время экспрессия HER2-low признана мишенью лекарственной терапии. При этом моноклональные антитела, выступающие линкером для химиопрепарата, также проявляют иммуномодулирующую активность. Монотерапия иммуноконъюгатом трастузумаб дерукстекам показана для лечения пациенток с неоперабельным или метастатическим HER2-low раком молочной железы. Эффективность и безопасность препарата изучены в рандомизированном клиническом исследовании III фазы DESTINY-Breast-04. В общей сложности 557 пациенток с РМЖ с низкой экспрессией HER2 были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы T-DXd в дозе 5,4 мг/кг ( $n=373$ ) или ТВВ ( $n=184$ ). Из них 331 (88,7 %) и 163 (88,6 %) соответственно имели люминальный подтип. В когорте ГР-позитивного РМЖ медиана времени без прогрессирования (ВБП) составила 10,1 мес для группы T-DXd по сравнению с 5,4 мес для группы ТВВ (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,40–0,64;  $p<0,001$ ). Медиана общей выживаемости (ОВ) – 23,9 мес для T-DXd и 17,5 мес для ТВВ (ОР 0,6495 %; ДИ 0,48–0,86;  $p=0,003$ ). У пациенток с ГР+ мРМЖ ( $n=499$ ) частота объективного ответа была выше в группе T-DXd (52,6 %), чем в группе ТВВ (16,3 %). В когорте без экспрессии гормональных рецепторов медиана ВБП составила 8,5 мес в группе T-DXd и 2,9 мес в группе ТВВ (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,24–0,89). Медиана ОВ составила 18,2 мес для группы T-DXd по сравнению с 8,3 мес для группы ТВВ (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,24–0,95). Частота объективного ответа для группы T-DXd составила

50,0 % (20/40) по сравнению с 16,7 % (3/18) для группы TBB.

В исследование 3-й фазы DESTINY-Breast-06 наряду с HER2-low включались больные с экспрессией HER2-ultra-low (HER2 IHC >0<1+), как и во 2-ю фазу DAISY trial. Подтверждено, что назначение T-DXd более оправдано у больных ГР-позитивным РМЖ с HER2-low статусом. В группу с ГР-негативным HER2-low заболеванием, несмотря на продемонстрированную эффективность, было включено только 63 пациентки, что не позволяет адекватно оценить эффективность терапии при ТНРМЖ [22, 23].

### Заключение

Результаты настоящего исследования существенно расширяют понимание молекулярных и клинических характеристик HER2-low статуса при раке молочной железы. Выявлено, что HER2-low статус чаще ассоциируется с люминальным подтипом, характеризующимся высокой экспрессией гормональных рецепторов и низкой пролиферативной активностью. При этом в группе пациенток с наличием мутаций генов HRR, особенно *BRCA1*, преимущественно выявляется HER2-zero статус, что свидетельствует о взаимосвязи между генетическими особенностями опухоли и уровнем HER2-экспрессии. Прогностическая роль HER2-low статуса остается дискуссионной. В представленном исследовании выявлено, что при люминальном подтипе у пациенток моложе 43 лет ВБПЗ выше, что может быть связано с возрастными, гормональными и иммунными особенностями. Кроме того, наличие мутации *BRCA2* ухудшает вы-

живаемость при HER2-zero и HER2-low статусах, что требует индивидуализации терапии для таких пациенток.

Интересным выводом исследования является выявленная нестабильность HER2-статуса между первичной опухолью и метастазами. Это подтверждает необходимость повторного типирования опухоли в процессе лечения, особенно после неоадьювантной терапии. Частота дискордантности HER2-статуса подтверждает высокий уровень внутриопухолевой гетерогенности и возможную клональную селекцию под действием терапии.

Особенности иммунного микроокружения при HER2-low РМЖ характеризуются низкой инфильтрацией ТИЛс, высоким уровнем макрофагов (CD68) и низким уровнем Т-лимфоцитов (CD4, CD8). Это указывает на слабую эффективность стандартной полихимиотерапии и подтверждает целесообразность использования иммуномодулирующих стратегий, включая таргетную терапию иммуноконъюгатами, такими как трастузумаб деруктекан (T-DXd), особенно в люминальной подгруппе.

Таким образом, HER2-low статус представляет собой важный биомаркер, который должен учитываться при планировании терапии РМЖ. Необходимо дальнейшая разработка и оптимизация лечебных стратегий, направленных на учет особенностей молекулярного профиля и микроокружения опухоли. Учитывая динамическую природу HER2-статуса, рекомендуется регулярный пересмотр молекулярного профиля опухоли в ходе лечения для повышения эффективности терапевтических подходов и улучшения прогноза пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490(7418): 61–70. doi:10.1038/nature11412.
2. Metzger-Filho O., Tutt A., de Azambuja E., Saini K.S., Viale G., Loi S., Bradbury I., Bliss J.M., Azim H.A.Jr, Ellis P., Di Leo A., Baselga J., Sotiriou C., Piccart-Gebhart M. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(15): 1879–87. doi: 10.1200/JCO.2011.38.2010.
3. Tarantino P., Hamilton E., Tolaney S.M., Cortes J., Morganti S., Ferraro E., Marra A., Viale G., Trapani D., Cardoso F., Penault-Llorca F., Viale G., André F., Curigliano G. HER2-Low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1951–62. doi: 10.1200/JCO.19.02488.
4. Gampenrieder S.P., Rinnerthaler G., Tinchon C., Petzer A., Balic M., Heibl S., Schmitt C., Zabernigg A.F., Egle D., Sandholzer M., Singer C.F., Roitner F., Hager C., Andel J., Hubalek M., Knauer M., Greil R. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT\_MBC-Registry. *Breast Cancer Res*. 2021; 23(1): 112. doi: 10.1186/s13058-021-01492-x.
5. Hyman D.M., Piha-Paul S.A., Won H., Rodon J., Saura C., Shapiro G.I., Juric D., Quinn D.I., Moreno V., Doger B., Mayer I.A., Boni V., Calvo E., Loi S., Lockhart A.C., Erinjeri J.P., Scaltriti M., Ulaner G.A., Patel J., Tang J., Beer H., Selcuklu S.D., Hanrahan A.J., Bouvier N., Melcer M., Murali R., Schram A.M., Smyth L.M., Jhaveri K., Li B.T., Driilon A., Harding J.J., Iyer G., Taylor B.S., Berger M.F., Cutler R.E., Xu F., Butaney M., Ebata K., Mattar M., Nassar A., Bohlke A., Park K., Razavi P., Reis-Filho J.S., Hudis C.A., Meric-Bernstam F., Baselga J., Solit D.B. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature*. 2018; 554(7691): 189–94. doi: 10.1038/nature25475.
6. Modi S., Park H., Murthy R.K., Iwata H., Tamura K., Tsurutani J., Moreno-Aspitia A., Doi T., Sagara Y., Redfern C., Krop I.E., Lee C., Fujisaki Y., Sugihara M., Zhang L., Shahidi J., Takahashi S. Antitumor

- Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1887–96. doi: 10.1200/JCO.19.02318.
7. Schettini F., Blondeaux E., Molinelli C., Bas R., Kim H.J., Di Meglio A., Bernstein Molho R., Linn S.C., Pogoda K., Carrasco E., Punie K., Agostineto E., Lopetegui-Lia N., Phillips K.A., Toss A., Roussel-Jablonski C., Acheritogaray M., Ferrari A., Paluch-Shimon S., Fruscio R., Cui W., Wong S.M., Vernieri C., Dieci M.V., Matikas A., Rozenblit M., Villarreal-Garza C., De Marchis L., Puglisi F., Vasconcelos de Matos L., Mariño M., Teixeira L., Graffeo R., Rognone A., Chirco A., Antone N., Abdou Y., Marhold M., Božović-Spašević I., Cortés Salgado A., Carmisciano L., Bruzone M., Curigliano G., Prat A., Lambertini M. Characterization of HER2-low breast cancer in young women with germline *BRCA1/2* pathogenic variants: Results of a large international retrospective cohort study. *Cancer*. 2024; 130(16): 2746–62. doi: 10.1002/cncr.35323.
8. Oh K.S., Nam A.R., Bang J.H., Jeong Y., Choo S.Y., Kim H.J., Lee S.I., Kim J.M., Yoon J., Kim T.Y., Oh D.Y. Immunomodulatory effects of trastuzumab deruxtecan through the cGAS-STING pathway in gastric cancer cells. *Cell Commun Signal*. 2024; 22(1): 518. doi: 10.1186/s12964-024-01893-3.
9. Hyman D.M., Piha-Paul S.A., Won H., Rodon J., Saura C., Shapiro G.I., Juric D., Quinn D.I., Moreno V., Doger B., Mayer I.A., Boni V., Calvo E., Loi S., Lockhart A.C., Erinjeri J.P., Scaltriti M., Ulaner G.A., Patel J., Tang J., Beer H., Selcuklu S.D., Hanrahan A.J., Bouvier N., Melcer M., Murali R., Schram A.M., Smyth L.M., Jhaveri K., Li B.T., Driilon A., Harding J.J., Iyer G., Taylor B.S., Berger M.F., Cutler R.E., Xu F., Butaney M., Ebata K., Mattar M., Nassar A., Bohlke A., Park K., Razavi P., Reis-Filho J.S., Hudis C.A., Meric-Bernstam F., Baselga J., Solit D.B. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature*. 2018; 554(7691): 189–94. doi: 10.1038/nature25475.
10. Modi S., Park H., Murthy R.K., Iwata H., Tamura K., Tsurutani J., Moreno-Aspitia A., Doi T., Sagara Y., Redfern C., Krop I.E., Lee C., Fujisaki Y., Sugihara M., Zhang L., Shahidi J., Takahashi S. Antitumor Activity and



Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1887–96. doi: 10.1200/JCO.19.02318.

11. Mittendorf E.A., Lu B., Melisko M., Price Hiller J., Bondarenko I., Brunt A.M., Sergii G., Petrakova K., Peoples G.E. Efficacy and Safety Analysis of Nalpipimut-S Vaccine to Prevent Breast Cancer Recurrence: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(14): 4248–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2867.

12. Liu J., Wu X., Lin L., Pan H., Wang Y., Li Y., Zhao Y., Wang Z. Bp-Bs, a Novel T-cell Engaging Bispecific Antibody with Biparatopic Her2 Binding, Has Potent Anti-tumor Activities. *Mol Ther Oncolytics*. 2019; 14: 66–73. doi: 10.1016/j.omto.2019.03.009.

13. Hudis C.A., Barlow W.E., Constantino J.P., Gray R.J., Pritchard K.I., Chapman J.A.W., Sparano J.A., Hunsberger S., Enos R.A., Gelber R.D., Zujewski J.A. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007; 25(15): 2127–32. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3523.

14. Kang S., Kim S.B. HER2-Low Breast Cancer: Now and in the Future. *Cancer Res Treat*. 2024; 56(3): 700–720. doi: 10.4143/crt.2023.1138.

15. Mighetta F., Griguolo G., Bottosso M., Giarratano T., Lo Mele M., Fassan M., Cacciatore M., Genovesi E., De Bartolo D., Vernaci G., Amato O., Porra F., Conte P., Guarneri V., Dieci M.V. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2022; 8(1): 66. doi: 10.1038/s41523-022-00434-w.

16. Bo J., Yu B., Bi R., Xu X., Cheng Y., Tu X., Bai Q., Yang W., Shui R. Conversion of ER and HER2 Status After Neoadjuvant Therapy in Chinese Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2023; 23(4): 436–46. doi: 10.1016/j.clbc.2023.03.002.

17. Kang S., Lee S.H., Lee H.J., Jeong H., Jeong J.H., Kim J.E., Ahn J.H., Jung K.H., Gong G., Kim H.H., Lee S., Lee J., Kim S.B. Prognostic implications of HER2 changes after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-zero and HER2-low breast cancer. *Eur J Cancer*. 2023; 191: 112956. doi: 10.1016/j.ejca.2023.112956.

18. Ma Y., Zhu M., Zhang J., Lv M., Chen X., Liu Z. Prognostic Value of the Evolution of HER2-Low Expression after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2023; 55(4): 1210–21. doi: 10.4143/crt.2022.1633.

19. Almstedt K., Krauthausen L., Kappenberg F., Wagner D.C., Heimes A.S., Battista M.J., Anic K., Krajnak S., Lebrecht A., Schwab R., Brenner W., Weikel W., Rahnenführer J., Hengstler J.G., Roth W., Hasenburger A., Stewen K., Schmidt M. Discordance of HER2-Low between Primary Tumors and Matched Distant Metastases in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(5): 1413. doi: 10.3390/cancers15051413.

20. Bergeron A., Bertaut A., Beljens F., Charon-Barra C., Amet A., Jankowski C., Desmoulin L., Ladoire S., Arnould L. Anticipating changes in the HER2 status of breast tumours with disease progression-towards better treatment decisions in the new era of HER2-low breast cancers. *Br J Cancer*. 2023; 129(1): 122–34. doi: 10.1038/s41416-023-02287-x.

21. Tarantino P., Gandini S., Nicolò E., Trillo P., Giugliano F., Zagami P., Vivianet G., Bellerba F., Trapani D., Marra A., Esposito A., Criscitelli C., Viale G., Curigliano G. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022; 163: 35–43. doi: 10.1016/j.ejca.2021.12.022.

22. Modi S., Jacot W., Yamashita T., Sohn J., Vidal M., Tokunaga E., Tsurutani J., Ueno N.T., Prat A., Chae Y.S., Lee K.S., Niikura N., Park Y.H., Xu B., Wang X., Gil-Gil M., Li W., Pierga J.Y., Im S.A., Moore H.C.F., Rugo H.S., Yerushalmi R., Zagouri F., Gombos A., Kim S.B., Liu Q., Luo T., Saura C., Schmid P., Sun T., Gambhire D., Yung L., Wang Y., Singh J., Vitazka P., Meinhardt G., Harbeck N., Cameron D.A. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387(1): 9–20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.

23. Roy A.M., Kumarasamy V.M., Dhakal A., O'Regan R., Gandhi S. A review of treatment options in HER2-low breast cancer and proposed treatment sequencing algorithm. *Cancer*. 2023; 129(18): 2773–88. doi: 10.1002/cncr.34904.

Поступила/Received 13.04.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 07.08.2025

Принята к публикации/Accepted 03.09.2025

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Стукань Анастасия Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; онколог, Клиника «Евроонко» (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0002-0698-7710.

**Вторушин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и трансляционной медицине, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

**Богдан Александр Петрович**, кандидат медицинских наук, директор Института непрерывного образования; доцент кафедры кардиохирургии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0002-1786-6906.

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9773-3759. Author ID (Scopus): 8562948700. ORCID: 0000-0002-4305-6691.

**Кудрина Виктория Валериевна**, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; онколог, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0002-0006-3306.

**Бодня Вадим Николаевич**, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; торакальный хирург, ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия).

**Порханов Владимир Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач, ГБУЗ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия).

**Довлатбекян Араксия Альбертовна**, онколог, ЦАОП ГБУЗ НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0009-0004-1282-0425.

**Чагиев Магомед Ахметович**, ассистент кафедры нормальной анатомии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0009-0002-5890-3467.

**Наниз Аскер Ахмедович**, онколог, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0009-0004-3346-6373.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Стукань Анастасия Игоревна:** идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

**Вторушин Сергей Владимирович:** идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи.

**Богдан Александр Петрович:** дизайн исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Семиглазова Татьяна Юрьевна:** идея публикации, дизайн исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Кудрина Виктория Валериевна:** интерпретация данных написание текста статьи.

**Бодня Вадим Николаевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Порханов Владимир Алексеевич:** анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Довлатбеян Араксия Альбертовна:** сбор данных.

**Чагиев Магомед Ахметович:** сбор данных.

**Наниз Аскер Ахмедович:** сбор данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Соответствие принципам этики

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68), протокол № 25 от 24.11.22.*

### Информированное согласие

*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia I. Stukan**, MD, PhD, Assistant, Department of Oncology with a Course in Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Clinical Oncology Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai; Oncologist, Euroonko Clinic (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0002-0698-7710.

**Sergey V. Vtorushin**, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Translational Medicine, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

**Alexander P. Bogdan**, MD, PhD, Director, Institute of Continuing Education; Associate Professor, Department of Cardiosurgery and Cardiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0002-1786-6906.

**Tatyana Yu. Semiglazova**, MD, DSc, Head of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation; Professor, Department of Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 8562948700. ORCID: 0000-0002-4305-6691.

**Victoria V. Kudrina**, MD, Postgraduate, Department of Oncology with a Course in Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist, Clinical Oncology Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0002-0006-3306.

**Vadim N. Bodnya**, MD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology with a Course in Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Thoracic Surgeon, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia).

**Vladimir A. Porkhanov**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with a Course in Thoracic Surgery, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Chief Physician, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia).

**Araksiya A. Dovlatbekyan**, MD, Oncologist, Center for Outpatient Oncology Care – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia). ORCID: 0009-0004-1282-0425.

**Magomed A. Chagiev**, Assistant, Department of Normal Anatomy, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (Krasnodar, Russia). ORCID: 0009-0002-5890-3467.



**Asker A. Naniz**, MD, Oncologist, Clinical Oncology Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Krai (Krasnodar, Russia).  
ORCID: 0009-0004-3346-6373.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Anastasia I. Stukan**: study conception and design, data interpretation, writing of the manuscript.

**Sergey V. Vtorushin**: study conception and design, data interpretation, writing of the manuscript.

**Alexander P. Bogdan**: study design, critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

**Tatyana Yu. Semiglazova**: study conception and design, critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

**Victoria V. Kudrina**: data interpretation, writing of the manuscript.

**Vadim N. Bodnya**: analysis of the research, critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

**Vladimir A. Porkhanov**: analysis of the research, critical revision of the manuscript with valuable intellectual input.

**Araksiya A. Dovlatbekyan**: data collection.

**Magomed A. Chagiev**: data collection.

**Asker A. Naniz**: data collection.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

#### **Funding**

*This study required no funding.*

#### **Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

#### **Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (68, Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 25 dated November 24, 2022.*

#### **Voluntary informed consent**

*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*