

Для цитирования: *Вторушин С.В., Черняков А.А., Таширева Л.А.* HER2-low рак молочной железы: новая биологическая сущность или терапевтическая дефиниция? Современный взгляд на проблему. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 135–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-135-145
For citation: *Vtorushin S.V., Chernyakov A.A., Tashireva L.A.* HER2-low breast cancer: a new biological entity or a therapeutic definition? A current view of the problem. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 135–145. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-135-145

HER2-LOW РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НОВАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ ИЛИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДЕФИНИЦИЯ? СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

С.В. Вторушин^{1,2}, А.А. Черняков¹, Л.А. Таширева¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. За последнее десятилетие представления о биологии HER2-негативного рака молочной железы существенно изменились благодаря выделению категорий HER2-low и HER2-ultralow, которые приобрели клиническое значение после появления антитело-лекарственных конъюгатов нового поколения. **Цель исследования** – систематизировать современные сведения о молекулярных и морфологических особенностях этой группы опухолей, обсудить диагностические сложности, связанные с интерпретацией низких уровней экспрессии HER2, а также привести данные ключевых клинических исследований, определивших роль ADC в лечении пациенток с HER2-low и HER2-ultralow раком молочной железы. **Материал и методы.** Поиск литературы осуществлялся в поисковых системах Medline, Cochrane Library, Elibrary, включались публикации с 2004 по 2025 г. **Заключение.** В настоящее время HER2-low и HER2-ultralow рак молочной железы является сложной группой опухолей. Существует ряд нерешенных вопросов, требующих детального изучения в данной области, а также формируются перспективы дальнейших исследований, направленных на совершенствование диагностики и персонализацию терапевтических подходов.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2-low, HER2-ultralow, иммуногистохимия, антитело-лекарственные конъюгаты, трастузумаб-дерукстекал, внутриопухолевая гетерогенность, персонализированная терапия.

HER2-LOW BREAST CANCER: A NEW BIOLOGICAL ENTITY OR A THERAPEUTIC DEFINITION? A CURRENT VIEW OF THE PROBLEM

S.V. Vtorushin^{1,2}, A.A. Chernyakov¹, L.A. Tashireva¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Background. Over the past decade, the understanding of the biology of HER2-negative breast cancer has changed significantly due to the identification of the HER2-low and HER2-ultralow categories, which have gained clinical significance with the advent of new-generation antibody-drug conjugates. **Goal:** to systematize recent data on the molecular and morphological features of this group of tumors, discuss the diagnostic difficulties associated with interpreting low levels of HER2 expression, and provide data from key clinical studies that have determined the role of ADC in the treatment of patients with HER2-low and HER2-ultralow breast cancers. **Material and Methods.** The literature search was conducted in Medline, Cochrane Library, and Elibrary databases, covering the period from 2004 to 2025. **Conclusion.** HER2-low and HER2-ultralow breast cancers represent clinically significant subtypes, presenting diagnostic and therapeutic challenges. Further studies are needed for refining diagnostic criteria and developing targeted therapies.

Key words: breast cancer, HER2-low, HER2-ultralow, immunohistochemistry, antibody-drug conjugates, trastuzumab deruxtecan, intratumoral heterogeneity, personalized therapy.

Введение

В 2022 г., согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), во всем мире было зарегистрировано 2 296 840 новых случаев рака молочной железы (РМЖ), что делает его вторым по распространенности после рака легкого. По показателям смертности РМЖ также остается одной из наиболее значимых онкологических причин гибели: в 2022 г. отмечено 666 103 летальных исхода [1]. В Российской Федерации за тот же период зарегистрировано 75 789 новых случаев РМЖ и 18 719 связанных с ним летальных исходов [2].

Современная терапевтическая стратегия при РМЖ включает хирургическое, лучевое и лекарственное лечение, применяемое как изолированно, так и в различных комбинациях. Лекарственная терапия объединяет химиотерапию, эндокринотерапию, иммунотерапию и применение таргетных препаратов. Выбор лечебной тактики определяется клинической стадией заболевания, наличием сопутствующей патологии, морфологическими характеристиками опухоли и ее принадлежностью к одному из молекулярно-биологических подтипов [3].

До начала 2000-х гг. лечение РМЖ носило преимущественно унифицированный характер, оно включало хирургическое вмешательство при операбельных формах заболевания и адъювантные методы – химиотерапию и лучевое лечение. Существенные изменения произошли после консенсуса конференции в Санкт-Галлене (2011), где были утверждены суррогатные молекулярные подтипы РМЖ, основанные на уровне экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, HER2/neu и показателе Ki67 [4]. Это привело к формированию концепции персонифицированного лечения, ориентированного на биологические особенности опухоли.

Рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2/neu) относится к семейству тирозинкиназных трансмембранных рецепторов ErbB (ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4) и регулирует процессы клеточного роста, дифференцировки, миграции и выживания через ак-

тивацию сигнальных каскадов PI3K/АКТ/mTOR, MAPK, STAT и Src [5]. В Российской Федерации HER2-тестирование стало активно внедряться в клиническую практику в середине 2000-х гг., параллельно с регистрацией анти-HER2 терапии. К началу 2010-х оно стало обязательным элементом морфологической диагностики РМЖ, что позволило стандартизировать стратификацию пациентов и расширить возможности персонализированного лечения [6].

Классификация HER2-статуса: от традиционной схемы к категориям HER2-low и HER2-ultralow

В настоящее время оценка HER2-статуса при раке молочной железы основывается на бинарном принципе, разделяющем опухоли на HER2-положительные и HER2-отрицательные. Согласно рекомендациям ASCO/CAP 2018 г. и их пересмотру 2023 г., иммуногистохимическая классификация включает четыре категории экспрессии HER2/neu: HER2 0 – отсутствие мембранного окрашивания или слабое неполное окрашивание менее чем в 10 % опухолевых клеток; HER2 1+ – слабое неполное мембранное окрашивание в ≥ 10 % клеток; HER2 2+ – умеренное, но не выраженное окрашивание более чем в 10 % клеток; HER2 3+ – интенсивное полное мембранное окрашивание более чем в 10 % опухолевых клеток [7]. HER2-положительным считается результат 3+ по ИГХ или 2+ при наличии амплификации гена ERBB2 методом ISH (англ. *in situ hybridization* – ISH), что определяет возможность применения анти-HER2 терапии. Именно эта система остается единственным официальным регламентированным стандартом и на данный момент не включает отдельных категорий для низкой экспрессии HER2.

Появление высокоэффективных антитело-лекарственных конъюгатов, прежде всего трастузумаб-дерукстекана (T-DXd), продемонстрировавшего выраженный клинический эффект у пациенток с низкой экспрессией HER2, показало ограниченность традиционной бинарной модели. Ис-

следование DESTINY-Breast04 убедительно продемонстрировало значимое улучшение как первичной конечной точки (ВБП у пациенток с HR+ HER2-low РМЖ), так и вторичных показателей (ВБП и ОВ в общей когорте), причем различия были статистически значимыми ($p < 0,0001$; $p = 0,0028$ и $p = 0,0010$ соответственно) [8]. Эти данные стали основанием для одобрения T-DXd FDA в 2022 г. для лечения неоперабельного или метастатического HER2-low РМЖ, что, в свою очередь, инициировало активное обсуждение необходимости уточнения критериев низкоуровневой HER2-экспрессии [9].

На фоне этих изменений в 2025 г. опубликован международный экспертный консенсус, посвященный трактовке низких уровней экспрессии HER2 [10]. В документе предложено выделять аналитическую категорию HER2-ultralow, характеризующуюся крайне слабым, неполным мембранным окрашиванием менее чем в 10 % опухолевых клеток, что ранее относилось к HER2 0. Таким образом, в дополнение к официальной классификации ASCO/CAP предлагается использовать четыре аналитические группы: HER2 0, HER2-ultralow, HER2-low (1+ или 2+/ISH-) и HER2-positive. Эксперты подчеркивают, что эти категории не представляют собой самостоятельных биологических подтипов, а служат аналитическими инструментами отчетности, важными, главным образом, для отбора пациентов к терапии ADC. Особое внимание в документе уделяется высокой вариабельности интервала 0–1+ и необходимости стандартизации преаналитического этапа, оптимизации ИГХ-процедур и внедрения цифровых методов оценки для повышения воспроизводимости результатов.

Несмотря на клиническую значимость категории HER2-low, она не была включена в рекомендации ASCO/CAP 2023 г. Это связано, во-первых, с тем, что в исследовании DB-04 не включались пациентки с HER2 0, что не позволяет однозначно интерпретировать роль низкоуровневой экспрессии HER2 как предиктора ответа на T-DXd; во-вторых, отсутствуют данные, подтверждающие, что результаты ИHC 1+ или 2+/ISH- предсказывают более высокий ответ на терапию ADC по сравнению с ИHC 0; и, наконец, сохраняются серьезные вопросы воспроизводимости низких уровней HER2 в реальной лабораторной практике. Таким образом, HER2-low остается аналитической, но не формализованной категорией, распространенной в клинических исследованиях и принятой в экспертных консенсусах (включая ESMO 2023) [7, 9], однако не закрепленной в регуляторных стандартах. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на уточнение биологических характеристик опухолей с низкой экспрессией HER2 и разработку оптимальных терапевтических подходов.

Биологические и морфологические особенности HER2-low рака молочной железы

Современные исследования подтверждают, что подавляющее большинство опухолей HER2-low относится к гормон-рецептор-положительному (HR+) подтипу, частота которого достигает 65 % [9, 11]. Эти опухоли, как правило, характеризуются более низкой степенью злокачественности и меньшим индексом пролиферации Ki67 [12]. Показано, что распространенность HER2-low статуса увеличивается по мере роста уровня экспрессии рецептора эстрогена: от 40,1 % при ER=0 до 62,1 % при ER=95 % ($p < 0,001$). В HR+-группе экспрессия *ERBB2* и генов, связанных с «люминальным» фенотипом, была выше при HER2-low статусе по сравнению с HER2-zero [13].

Рак молочной железы характеризуется выраженной меж- и внутриопухолевой гетерогенностью, и вариабельность экспрессии HER2 является одной из ее наиболее значимых составляющих. Выделяют три основных типа внутриопухолевого распределения HER2. «Кластерный» тип предполагает наличие двух пространственно обособленных популяций клеток – HER2-положительной и HER2-отрицательной. «Мозаичный» тип характеризуется равномерным смешением клеток с различным HER2-статусом. «Разбросанный» тип определяется присутствием отдельных HER2-амплифицированных клеток в массиве HER2-негативной опухолевой ткани [14].

Частота внутриопухолевой гетерогенности HER2 достигает 34 % и наиболее характерна для неопределенного HER2-статуса (2+), а также для HER2-негативных опухолей с высоким соотношением HER2/CEP17 [15]. Наличие гетерогенности HER2 ассоциировано с неблагоприятными клиническими исходами, включая более короткую безрецидивную и общую выживаемость [14]. Кроме того, у пациенток с гетерогенностью HER2 отмечается сниженная чувствительность к анти-HER2 таргетной терапии [16], что подтверждается более низкой частотой полного патоморфологического ответа после неоадьювантной химиотерапии, включающей трастузумаб [17].

Развитие методов молекулярного профилирования позволило выделить специфические генные сигнатуры, ассоциированные с HER2-low опухолями. Идентифицировано 20 генов, характерных для этого подтипа, включая *CPLX1*, *EGR1*, *MXRAS*, *AGTR1*, *STC2*, *CPB*, *FSIP1* и ряд других. Авторы указывают на потенциальную диагностическую ценность генетического профилирования как дополнения к традиционным ИГХ и ISH-методам при уточнении HER2-статуса. Учитывая преобладание HR+-подтипа, в когорте HER2-low существенно чаще выявляются *PIK3CA*-мутации [18].

Вопрос о роли опухолевого микроокружения при HER2-low раке остается недостаточно изученным.

Отдельные исследования демонстрируют более высокий уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в группе HER2-low по сравнению с HER2-zero, однако этот показатель значительно ниже, чем при HER2-положительных опухолях ($p < 0,001$) [19]. В то же время достоверной связи уровня TILs с эффективностью неoadъювантной терапии или онкологическими исходами выявлено не было, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данного направления [20–22].

Прогностическое значение статуса HER2-low: pCR, выживаемость и конверсия HER2

Частота патологического полного ответа (pCR) при раке молочной железы с низким уровнем HER2 после неoadъювантной химиотерапии ниже, чем при раке молочной железы с нулевым уровнем HER2 в большинстве исследований [14], однако между двумя подгруппами после коррекции на статус HR не наблюдается существенных различий в частоте pCR [15].

Недавний метаанализ, включающий 42 исследования, показал аналогичные результаты: HER2-low опухоли имели более низкие показатели pCR, чем опухоли с нулевым уровнем HER2, во всей когорте (ОШ 0,74; 95 % ДИ 0,62–0,88; $p = 0,001$) и в подгруппе HR+ (ОШ 0,77; 95 % ДИ 0,65–0,9; $p = 0,001$), тогда как при HR- различий не наблюдалось (ОШ 0,95; 95 % ДИ 0,81–1,11; $p = 0,497$) [23]. Что касается выживаемости, то данные о прогностической роли статуса HER2-low противоречивы. Некоторые исследования показали, что при РМЖ с низким уровнем HER2 клинические исходы либо лучше [11, 24], либо хуже [25], чем при HER2-0 РМЖ. В то же время другие исследования не выявили существенных различий в выживаемости между этими двумя группами, особенно после поправки на статус гормональных рецепторов [26, 27]. Большой метаанализ, опубликованный в рамках ESMO 2023, который включал в себя более 1,5 млн пациенток, показал, что на ранних стадиях у пациенток с HER2-low статусом наблюдалось значительное улучшение ВБП (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,79–0,92, $p < 0,001$) и ОВ (ОР 0,90, 95 % ДИ 0,85–0,95, $p < 0,001$) по сравнению с HER2-0 когортой больных. Улучшение ОВ наблюдалось как в HR-положительных, так и в HR-отрицательных подгруппах с низким уровнем HER2, в то время как улучшение ВБП наблюдалось только в HR-положительной подгруппе. Статус HER2-low был достоверно связан с более низкой частотой полной ремиссии по сравнению со статусом HER2-0 как в общей популяции (ОШ 0,74, 95 % ДИ 0,62–0,88, $p = 0,001$), так и в подгруппе HR-положительных пациенток (ОШ 0,77, 95 % ДИ 0,65–0,90, $p = 0,001$). При метастатическом РМЖ с низким уровнем HER2 ОВ была выше, чем у пациенток с HER2-0 опухолями (ОР 0,94, 95 % ДИ 0,89–0,98, $p = 0,008$),

независимо от статуса HR. Существенных различий в ВБП не обнаружено [23]. Хотя метаанализ показал, что у пациенток с ранним РМЖ в подгруппе HR+ общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были выше, а у пациенток с метастатическим раком молочной железы выше была общая выживаемость, эти различия были незначительными и проявлялись не во всех HR-статусах. Имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать однозначный вывод, поэтому необходимо дальнейшее изучение прогностической роли статуса HER2-low.

Частота расхождения HER2 статуса в первичной опухоли и метастатических очагах, а также остаточной опухоли после НСТ достигает примерно 30 % [28–30]. Интересно, что расхождение HER2 статуса, определяемое на фоне проводимой терапии посредством этапных биопсий, составило до 50 % [31].

В литературе нет большого количества исследований, целью которых было бы определение прогностической роли конверсии HER2 статуса у пациенток с РМЖ. Однако есть данные, демонстрирующие, что у пациенток, HER2 статус которых претерпел изменения с низкого на нулевой, ВБП была значимо хуже, чем у пациенток с неизменным HER2-low статусом [32].

S. Kang et al. [33] показали, что у пациенток с конверсией HER2 из низкого уровня в нулевой ВБП и ОВ были лучше, чем у больных с постоянным нулевым уровнем HER2. Однако при отдельном анализе в зависимости от статуса HR существенных различий в показателях выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости не наблюдалось. В настоящее время из-за недостатка данных прогностическая роль перехода HER2 остается неизвестной.

Примечательно, что пациентки с HR+/HER2-0 РМЖ имеют более высокую вероятность перехода к HER2-low уровню, чем пациентки с HR-/HER2-0 РМЖ как на ранних стадиях (ОШ 2,48; 95 % ДИ 1,62–3,87), так и на поздних стадиях (ОШ 2,66; 95 % ДИ 1,12–6,59; $p = 0,027$), что подтверждает сильную связь между HR+ и HER2-low опухолями в биологии и то, что HR+ может влиять на изменения статуса HER2 [34].

Диагностические сложности HER2-low/HER2-ultralow и воспроизводимость тестирования

Одной из существенных нерешенных проблем при верификации HER2-low и HER2-ultralow статуса остается низкая воспроизводимость иммуногистохимической оценки в диапазоне слабой экспрессии. Масштабное исследование, проведенное Коллегией американских патологов (англ. College of American Pathologists – CAP), включившее более 1 400 патологоанатомических лабораторий, а также исследование Йельского университета

с участием 18 патологов, анализировавших 170 биоптатов молочной железы, продемонстрировали низкий уровень межнаблюдательной согласованности. Для категорий ИHC 0 и 1+ точность воспроизводимости составила всего 26 %, тогда как для диапазона 2+–3+ она достигала 58 %. Эти данные свидетельствуют о риске ошибочной стратификации пациенток к категории HER2-low и, как следствие, о потенциально неверном назначении таргетной терапии, ориентированной на данный подтип [35].

Несмотря на указанные трудности, предварительные результаты многоцентрового неинтервенционного ретроспективного исследования повторного тестирования HER2 (NCT04807595) внушают определенный оптимизм. В исследование включены 798 пациенток с местнораспространенным или метастатическим РМЖ, диагностированным в 2015–17 гг., у которых первоначально был установлен HER2-негативный статус (ИHC 0, 1+ или 2+ без амплификации ERBB2). Повторная оценка HER2 была успешно выполнена у 786 пациенток и продемонстрировала соответствие с первоначальными результатами в 81,3 % случаев, что свидетельствует о приемлемой стабильности HER2-категоризации при соблюдении стандартов проведения исследования [36].

Критическим условием корректной интерпретации HER2-статуса является строгий контроль всех этапов тестирования в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP и клиническими рекомендациями Минздрава РФ. На преаналитическом этапе существенное влияние оказывают: время холодовой ишемии (оптимально не более 1 ч); длительность фиксации (24–48 ч для операционного материала и 8–12 ч для биопсий); тип фиксатора; применение декальцифицирующих реагентов при исследовании костных метастазов, способных снижать интенсивность ИГХ-реакции.

На аналитическом этапе затруднения возникают при наличии большого количества очагов карциномы *in situ*, которые часто являются HER2-положительными, при использовании некорректного титра антител (слишком сильное или слишком слабое разведение), при наличии краевых артефактов, цитоплазматического окрашивания, особенностей выбранной системы детекции, а также при внутриопухолевой гетерогенности экспрессии HER2. Все эти факторы могут приводить к некорректной оценке с последующим неверным определением категории HER2 [7].

Антитело-лекарственные конъюгаты (ADC), применяемые в терапии рака молочной железы, включая HER2-low подтип

Классические анти-HER2 препараты, блокирующие сигнальный путь HER2 (например, трастузумаб и пертузумаб), не продемонстрировали

клинической эффективности при раке молочной железы с низким уровнем экспрессии HER2. В крупном рандомизированном исследовании III фазы NSABP-B47, включившем 3 270 пациенток с HER2-low РМЖ, добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии не привело к улучшению онкологических исходов [37].

На этом фоне особое значение приобрели антитело-лекарственные конъюгаты (antibody-drug conjugates, ADC). Как уже отмечалось, на основании результатов исследования DESTINY-Breast04, продемонстрировавшего значимую клиническую эффективность и приемлемый профиль безопасности, 5 августа 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило трастузумаб-дерукстекал (T-DXd) для лечения неоперабельного или метастатического HER2-негативного РМЖ. Схожие по дизайну и результатам данные получены в исследовании DAISY, в котором авторы объясняют эффективность препарата у данных пациенток включением HER2-независимых механизмов. Данные обстоятельства окончательно закрепили T-DXd в качестве эффективного варианта терапии у данной категории больных [38]. Эти результаты стимулировали активную разработку целого спектра ADC, нацеленных как на HER2, так и на другие молекулярные мишени.

Трастузумаб-дуокармазин (SYD985) представляет собой ADC, включающий трастузумаб, дуокармицин и расщепляемый линкер. Дуокармицин связывается с ДНК, вызывая ее необратимое повреждение и гибель клетки. В исследовании III фазы TULIP применение трастузумаба-дуокармазина у ранее леченных пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ сопровождалось более высокой выживаемостью без прогрессирования (медиана 7,0 мес; OR 0,64; $p=0,002$) по сравнению с химиотерапией по выбору врача [39]. Эффективность трастузумаба-дуокармазина была показана и у пациенток с HER2-low РМЖ: в исследовании I фазы у 49 больных с местнораспространенным или метастатическим HER2-low РМЖ (32 HR+ и 17 HR-) при медиане предшествующих линий химиотерапии 7 и 4 соответственно, частота объективного ответа (ЧОО) составила 28 и 40 % в подгруппах HR+/HER2-low и HR-/HER2-low [40].

Анти-HER2 ADC диситамаб ведотин (RC48-ADC), несущий в качестве полезной нагрузки монометилауристин Е (ингибитор микротрубочек), был исследован у 48 китайских пациенток с метастатическим HER2-low РМЖ. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 39,6 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 5,7 мес. В настоящее время проводится исследование III фазы, сравнивающее диситамаб ведотин с традиционной химиотерапией у пациенток с метастатическим HER2-low РМЖ, резистентным к стандартной химиотерапии (NCT05831878).

Другой ADC на основе монометилауристатина E, MRG002, продемонстрировал эффективность в исследовании II фазы у 56 пациенток с распространенным или метастатическим HER2-low РМЖ, где ЧОО составила 34,7 %, причем сопоставимые результаты получены как при ИНС 1+, так и при ИНС 2+ [41].

Многообещающие результаты получены при применении нового HER2-направленного ADC SHR-A1811, который, аналогично T-DXd, содержит в качестве полезной нагрузки производное ингибитора топоизомеразы I (SHR9265). В исследовании I фазы с участием 77 пациенток с метастатическим HER2-low РМЖ SHR-A1811 продемонстрировал ЧОО 49,4 % и 6-месячную выживаемость без прогрессирования у 63,8 % больных [42]. ADC изучается в рамках дальнейших клинических исследований II–III фаз в различных схемах и комбинациях у пациенток с HER2-low РМЖ (NCT05018676, NCT05792410, NCT05845138). Дизитамаб ведотин (DV), состоящий из гертузумаба (моноклонального антитела к HER2), монометилауристатина E (ММАЕ) и расщепляемого линкера, продемонстрировал противоопухолевую активность при HER2-положительном раке желудка в исследовании I фазы (NCT02881138), где ЧОО составила 21 % (12/57). Примечательно, что у пациенток с HER2 ИНС 2+ без амплификации гена ERBB2 ЧОО достигла 35,7 % (5/14), что косвенно подтверждает возможность эффективности ADC и при более низких уровнях экспрессии HER2 [43].

Отдельного внимания заслуживают ADC, нацеленные на TROP2, которые действуют независимо от HER2-статуса. Сацитузумаб говитекан (СГ) – конъюгат моноклонального антитела к TROP2 и SN-38 (ингибитор топоизомеразы I), соединенных гидролизуемым линкером. В исследовании ASCENT у пациенток с тройным негативным РМЖ (ТНРМЖ), ранее получивших ≥ 2 линий химиотерапии, СГ продемонстрировал преимущество по сравнению с химиотерапией по выбору врача: медиана ВБП составила 5,6 vs 1,7 мес (ОР 0,41; $p < 0,001$), медиана ОВ – 12,1 vs 6,7 мес (ОР 0,48; $p < 0,001$) [44]. В подгрупповом анализе у 123 (26 %) пациенток опухоли относились к HER2-low, у 293 (62 %) – к HER2-0. В обеих подгруппах медиана ВБП и ОВ была значимо выше, чем в группе химиотерапии: ВБП – 6,2 vs 2,9 мес для HER2-low и 4,3 vs 1,6 мес для HER2-0; ОВ – 14,0 vs 8,7 мес и 11,3 vs 5,9 мес соответственно. Эти данные позволяют предположить, что эффективность СГ в значительной степени не зависит от HER2-статуса [45]. В исследовании TROPiCS-02 СГ продемонстрировал эффективность также у пациенток с HR+/HER2-негативным и ТНРМЖ, что послужило основанием для одобрения препарата FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения метастатического ТНРМЖ и HR+/HER2-негативного РМЖ [46].

Еще одним TROP2-направленным ADC является датопотамаб дерукстекал (Dato-DXd) – препарат, включающий гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к TROP2 и дерукстекал. В исследовании III фазы TROPION-Breast01 Dato-DXd продемонстрировал улучшение ВБП по сравнению с химиотерапией по выбору врача (медиана – 6,9 vs 4,9 мес; ОР 0,63; $p < 0,0001$) среди пациенток с HR+/HER2-негативным метастатическим РМЖ (включая опухоли с низким уровнем HER2), ранее получавших 1–2 линии химиотерапии [47].

Зенокутузумаб представляет собой биспецифическое гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к HER2 и HER3. Препарат связывается с HER2 на поверхности опухолевых клеток и препятствует взаимодействию нейрегулина-1 (NRG1) с HER3, ингибируя фосфорилирование HER3 и последующую активацию онкогенных сигнальных путей [48]. В группе пациенток с HR+/HER2-low метастатическим РМЖ, прогрессировавших на фоне терапии ингибиторами CDK4/6, комбинация зенокутузумаба с эндокринотерапией продемонстрировала клиническую активность с частотой контроля заболевания (DCR) 45 % и приемлемым профилем безопасности [49]. В настоящее время проводится исследование II фазы по оценке эффективности зенокутузумаба в монорежиме и в комбинации с трастузумабом, винорелбином и эндокринотерапией у пациенток с HER2-положительным и HR+/HER2-low метастатическим РМЖ (NCT03321981).

Среди HER2-отрицательных опухолей выделяют группу, характеризующуюся сверхнизкой экспрессией HER2 (HER2-ultra-low). Этот предполагаемый подтип рассматривается как дополнительная категория, потенциально подходящая для ADC-терапии. Иммуногистохимически он определяется как слабое/едва заметное неполное мембранное окрашивание менее чем в 10 % опухолевых клеток без амплификации гена ERBB2 при гибридизации *in situ* [50]. На конгрессе ASCO 2024 были представлены результаты исследования DESTINY-Breast06, в котором сравнивали эффективность T-DXd и терапии по выбору врача у пациенток с диссеминированным HR+ HER2-low/ultra-low РМЖ, ранее получавших только эндокринотерапию [51]. В исследование включили 866 пациенток, рандомизированных в две группы (1:1): T-DXd 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n=436$) и терапия по выбору врача (капецитабин, наб-паклитаксел, паклитаксел; $n=430$). При медиане наблюдения 18,2 мес T-DXd увеличил медиану ВБП с 5,1 до 13,2 мес и снизил риск прогрессирования на 38 % (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,74). Высокая эффективность сохранялась независимо от возраста, статуса HER2, предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 и таксанами, линии лечения и признаков эндокринорезистентности; частота объективного ответа составила 56,5 % при терапии T-DXd и 32 %

при терапии по выбору врача. В подгруппе HER2-ultra-low (n=152) медиана ВВП составила 13,2 мес в группе T-DXd против 4,9 мес в группе терапии по выбору врача (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,50–1,21), что подтверждает клиническую активность T-DXd и в этой когорте пациенток.

Высокая эффективность T-DXd при HER2-low и HER2-ultra-low РМЖ, вероятно, обусловлена так называемым эффектом «свидетеля» (bystander effect). После внутренней активизации комплекса «антитело-рецептор» линкер подвергается ферментативному расщеплению, высвобождая дерукстекан – низкомолекулярный, низкополярный, гидрофобный ингибитор топоизомеразы I, способный диффундировать через клеточные мембраны в межклеточный матрикс и проникать в соседние клетки, не экспрессирующие HER2. Дополнительно ферментативно расщепляемые линкеры могут разрушаться и в межклеточном пространстве под влиянием локальных рН-условий и протеаз, что усиливает распространение цитотоксического эффекта. Таким образом, T-DXd демонстрирует высокий противоопухолевый потенциал при гетерогенном HER2-статусе, что открывает возможности его применения не только при HER2-положительном, но и при HER2-low и HER2-ultralow раке молочной железы [52].

Эндокринная терапия и ингибиторы CDK4/6 при HR+/HER2-low метастатическом РМЖ

Согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению рака молочной железы, при наличии экспрессии рецепторов эстрогенов базисом лекарственной терапии является эндокринотерапия, выбор которой определяется клиническими и биологическими особенностями заболевания. Подтип HR+/HER2-low не является исключением. Эффективность эндокринотерапии в этой когорте была проанализирована в многоцентровом китайском исследовании, где сравнивали монотерапию эндокринотерапией и ее комбинацию с ингибиторами CDK4/6 [53].

При использовании комбинированного режима (эндокринотерапия + CDK4/6i) значимых различий между подгруппами HER2-low и HER2-zero не выявлено: медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составила 8,0 и 9,0 мес соответственно (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,64–1,30; p=0,65). Напротив, в группе пациенток, получавших только эндокринотерапию, подтип HER2-low продемонстрировал существенно более короткую медиану ВВП – 5,6 мес по сравнению с 17,0 мес у пациенток с HER2-zero (ОР 2,82; 95 % ДИ 1,34–5,93; p=0,0044). Аналогичная тенденция отмечена и в отношении частоты объективного ответа: 10,5 % в подгруппе HER2-low против 40,0 % в группе HER2-zero (p=0,047). При этом существенных различий в общей выживаемости между группами не наблюдалось [53].

Сходные результаты были получены и в других исследованиях [54], что позволяет предположить, что низкий уровень экспрессии HER2 ассоциирован со сниженной эффективностью монотерапии эндокринотерапией, но не влияет на результативность комбинации эндокринной терапии с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+/HER2-отрицательным метастатическим РМЖ. Эти данные косвенно поддерживают гипотезу о наличии в когорте HER2-low механизмов первичной или приобретенной эндокринной резистентности.

Недавний крупный метаанализ позволил детализировать молекулярные основы эндокринной резистентности. Был описан ряд генетических альтераций, ассоциированных с формированием резистентности к эндокринотерапии: *CCNE2Amp*, *CTCFmut*, *ESR1mut*, *FOXA1mut/Amp*, *MYCAmp*, *NF1mut/del*, *TBX3mut*, *CCND1Amp*, *AURKAmp* и др. [55]. Амплификация *FGFR1/2* и мутации *FGFR2* были идентифицированы как клинически значимые механизмы эндокринной резистентности за счет перепрограммирования рецептора эстрогена и активации сигнального пути MAPK, что было продемонстрировано примерно у 40 % пациенток в отдельных небольших когортах и подтверждено *in vitro* [56]. При этом амплификация *FGFR2* существенно чаще выявляется при метастатическом HER2-low РМЖ по сравнению с HER2-zero [57].

Показано, что амплификация *EGFR*, выступающего вышестоящим регулятором пути MAPK, встречается примерно в 1,7 % эндокринорезистентного метастатического РМЖ и, согласно доклиническим данным, обеспечивает резистентность как к эндокринотерапии, так и к CDK4/6i за счет активации *ERK* и *AKT* [58]. Кроме того, путь IGF1R рассматривается как один из механизмов ухода от гормональной зависимости при РМЖ *in vitro* за счет взаимодействия с *EGFR* [59]. Геномная характеристика HER2-low опухолей показала, что частота мутаций *PIK3CA* в ER-позитивных опухолях сопоставима независимо от HER2-статуса (HER2-low или HER2-zero). Однако среди ER+ метастатических опухолей с мутациями *PIK3CA* около 65 % относятся к HER2-low подтипу [59]. АКТ является ключевым нижестоящим эффектором PI3K, и его гиперактивация приводит к эндокринной резистентности и снижению чувствительности к CDK4/6i *in vitro*. Мутации *AKT* значительно чаще выявляются при метастатическом HER2-low РМЖ по сравнению с HER2-zero. Аналогичные ассоциации показаны и для нарушений в генах *mTOR* и *P TEN* [59].

Заключение

Введение категорий HER2-low и HER2-ultralow существенно изменило подход к стратификации больных раком молочной железы, ранее рассматривавшихся в рамках единой HER2-негативной группы. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств самостоятельного биологического

фенотипа, минимальная экспрессия HER2 приобретает терапевтическое значение благодаря появлению высокоэффективных антитело-лекарственных конъюгатов. Международный экспертный консенсус 2025 г. впервые формализовал критерии HER2-ultralow и подчеркнул необходимость стандартизации ИГХ-тестирования, что особенно важно в условиях высокой межнаблюдательной вариабельности в диапазоне 0–1+. HER2-low опухоли представляют собой клинически и молекулярно неоднородную группу: большинство из них относится к HR-положительному подтипу и нередко характеризуется изменениями, потенциально связанными с формированием эндокринорезистентности. Внутриопухолевая гетерогенность HER2 сохраняет существенное диагностическое значение и осложняет корректную интерпретацию результатов тестирования. Именно аналитические ограничения являются одним из ключевых препятствий для надежной идентификации пациенток, потенциально чувствительных к терапии ADC.

Появление трастузумаб-дерукстекана и других антитело-лекарственных конъюгатов принципиально изменило терапевтические возможности

для пациенток с HER2-low и HER2-ultralow метастатическим РМЖ. Клиническая эффективность T-DXd, продемонстрированная в исследованиях DESTINY-Breast04 и DESTINY-Breast06, а также обнадеживающие результаты других конъюгатов подтверждают, что даже минимальная экспрессия HER2 может служить точкой приложения для терапии. В то же время остаются открытыми вопросы, касающиеся поиска надежных предикторов эффективности ADC, оптимального отбора пациенток и роли молекулярных механизмов устойчивости.

Таким образом, HER2-low и HER2-ultralow следует рассматривать прежде всего как аналитические категории, имеющие важное терапевтическое значение, но требующие дальнейшего уточнения с биологических позиций. Перспективы исследований включают улучшение воспроизводимости HER2-тестирования, изучение механизмов эндокринорезистентности при HR+/HER2-low подтипе, а также оценку эффективности новых ADC и их комбинаций с другими методами лечения. Дальнейшее развитие этих направлений позволит сформировать более точные стратегии лечения данной группы пациенток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229–63. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 262 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2023*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-297-1.
3. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3S2-1(2)): 32–81. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer. Malignant tumors. 2024; 14(3S2-1(2)): 32–81. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01. EDN: KELJSW.
4. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., Gelber R.D., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011; 22(8): 1736–47. doi: 10.1093/annonc/mdr304.
5. Duffy M.J., Harbeck N., Nap M., Molina R., Nicolini A., Senkus E., Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer.* 2017; 75: 284–98. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.017.
6. Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Виноградов И.Ю., Глатко С.Б., Горелик М.З., Завалишина Л.Э., Леенман Е.Е., Мационис А.Э., Петров С.В., Сазонов С.В. 10 лет тестирования HER2-статуса рака молочной железы в России. *Архив патологии.* 2012; 74(5): 36. [Frank G.A., Andreyeva Yu.Yu., Vinogradov I.Yu., Glatko S.B., Gorelik M.Z., Zavalishina L.E., Leenman E.E., Matsionis A.E., Petrov S.V., Sazonov S.V. 10 years of testing of the HER2 status in breast cancer in Russia. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2012; 74(5): 36. (in Russian)]. EDN: PTTXAD.
7. Wolff A.C., Somerfield M.R., Dowsett M., Hammond M.E.H., Hayes D.F., McShane L.M., Saphner T.J., Spears P.A., Allison K.H. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2023; 147(9): 993–1000. doi: 10.5858/arpa.2023-0950-SA.
8. Modi S., Jacot N., 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., Pierra 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.
9. Tarantino P., Viale G., Press M.F., Hu X., Penault-Llorca F., Bardia A., Batistatou A., Burstein H.J., Carey L.A., Cortes J., Denkert C., Diéras V., Jacot N., Koutras A.K., Lebeau A., Loibl S., Modi S., Mosele M.F., Provenzano E., Pruneri G., Reis-Filho J.S., Rojo F., Salgado R., Schmid P., Schnitt S.J., Tolaney S.M., Trapani D., Vincent-Salomon A., Wolff A.C., Petheroudakis G., André F., Curigliano G. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol.* 2023; 34(8): 645–59. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.008.
10. Rakha E.A., Tan P.H., van Bockstal M.R., Allison K.H., Brogi E., Callagy G., Cserni G., Jaffer S., Foschini M.P., Gobbi H., Kulka J., Li X., Provenzano E., Shaaban A.M., Tse G.M., Varga Z., Vincent-Salomon A., Yamaguchi R., Yang W., ElSheikh S., Bhargava R., De Brot M., Canas-Marques R., Marchiò C., Warren M.V., van Beurden C.H.M., Mir Y., Deb R., Wen H., Ellis I.O., Schnitt S.J., Pinder S.E., Raymond W., Quinn C.; UK National Coordinating Committee of Breast Pathology, the Association of Breast Pathology, the European Working Group for Breast Screening Pathology and the International Society of Breast Pathology. International Expert Consensus Recommendations for HER2 Reporting in Breast Cancer: Focus on HER2-Low and Ultralow Categories. *Mod Pathol.* 2026; 39(1): 100925. doi: 10.1016/j.modpat.2025.100925.
11. Won H.S., Ahn J., Kim Y., Kim J.S., Song J.Y., Kim H.K., Lee J., Park H.K., Kim Y.S. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res.* 2022; 24(1): 22. doi: 10.1186/s13058-022-01519-x.
12. Alves F.R., Gil L., Vasconcelos de Matos L., Baleiras A., Vasques C., Neves M.T., Ferreira A., Fontes-Sousa M., Miranda H., Martins A. Impact of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Low Status in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Cureus.* 2022; 14(2): e22330. doi: 10.7759/cureus.22330.
13. Tarantino P., Jin Q., Tayob N., Jeselsohn R.M., Schnitt S.J., Vincilla J., Parker T., Tyekucheva S., Li T., Lin N.U., Hughes M.E., Weiss A.C., King T.A., Mittendorf E.A., Curigliano G., Tolaney S.M. Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2022; 8(8): 1177–83. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2286.
14. Denkert C., Seither F., Schneeweiss A., Link T., Blohmer J.U., Just M., Wimberger P., Forberger A., Tesch H., Jackisch C., Schmatloch S., Reinisch M., Solomayer E.F., Schmitt W.D., Hanusch C., Fasching P.A., Lübbe K., Solbach C., Huober J., Rhiem K., Maréchal F., Reimer T., Schmidt M., Sinn B.V., Janni W., Sticker E., Michel L., Stötzer O., Hahnen E., Furlanetto J., Seiler S., Nekljudova V., Untch M., Loibl S. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant

clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8): 1151–61. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6.

15. Buckley N.E., Forde C., McArt D.G., Boyle D.P., Mullan P.B., James J.A., Maxwell P., McQuaid S., Salto-Tellez M. Quantification of HER2 heterogeneity in breast cancer-implications for identification of sub-dominant clones for personalised treatment. *Sci Rep.* 2016; 6: 23383. doi: 10.1038/srep23383.

16. Perez E.A., de Haas S.L., Eiermann W., Barrios C.H., Toi M., Im Y.H., Conte P.F., Martin M., Pienkowski T., Pivrot X.B., Burris H.A. 3rd, Stanzel S., Patre M., Ellis P.A. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in MARIANNE, a phase III study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab versus trastuzumab plus taxane in HER2-positive advanced breast cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 517. doi: 10.1186/s12885-019-5687-0.

17. Marchiò C., Dell'Orto P., Annaratone L., Geyer F.C., Venesio T., Berrino E., Verdun di Cantoglini L., Garofoli A., Rangel N., Casorzo L., dell'Aglio C., Gugliotta P., Trisolini E., Beano A., Pietribiasi F., Orlassino R., Cassoni P., Pich A., Montemurro F., Mottolose M., Vincent-Salomon A., Penault-Llorca F., Medico E., Ng C.K.Y., Viale G., Sapino A. The Dilemma of HER2 Double-equivocal Breast Carcinomas: Genomic Profiling and Implications for Treatment. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(9): 1190–200. doi: 10.1097/PAS.0000000000001100.

18. Di Cosimo S., Pizzamiglio S., Ciniselli C.M., Droni V., Cappelletti V., De Cecco L., De Marco C., Silvestri M., De Santis M.C., Vingiani A., Paolini B., Orlandi R., Iorio M.V., Pruneri G., Verderio P. A gene expression-based classifier for HER2-low breast cancer. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 2628. doi: 10.1038/s41598-024-52148-7.

19. Pavlenko I.A., Povilaite P.E., Makarevich N.S., Kaciyaev V.Y., Petrov A.V. Charakteristika mutatsii gena PIK3CA pri rake molochnoi zhelezy s nizkim urovнем ekspressii belka Her2/neu Characteristics of PIK3CA gene mutations in Her2-low breast cancer. *Arkh Patol.* 2023; 85(4): 5–11. doi: 10.17116/patol2023850415.

20. Fernandes L., Scorsato A., Kaliks R., Corpa M., Damasceno E., Schvartsman G. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in HER2-Low Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2023; 23(7): e470–e479. doi: 10.1016/j.clbc.2023.07.007.

21. Baez-Navarro X., van den Ende N.S., Nguyen A.H., Sinke R., Westend P., van Brakel J.B., Stobbe C., Westerga J., van Deurzen C.H.M. HER2-low and tumor infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: Are they connected? *Breast Cancer Res.* 2024; 26(1): 41. doi: 10.1186/s13058-024-01783-z.

22. van den Ende N.S., Smid M., Timmermans A., van Brakel J.B., Hansum T., Foekens R., Trapman A.M.A.C., Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Jager A., Martens J.W.M., van Deurzen C.H.M. HER2-low breast cancer shows a lower immune response compared to HER2-negative cases. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 12974. doi: 10.1038/s41598-022-16898-6.

23. Molinelli C., Jacobs F., Agostinetto E., Nader-Marta G., Ceppi M., Bruzzone M., Blondeau E., Schettini F., Prat A., Viale G., Del Mastro L., Lambertini M., de Azambuja E. Prognostic value of HER2-low status in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2023; 8(4): 101592. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101592.

24. Li Y., Abudurehijiyimu N., Mo H., Guan X., Lin S., Wang Z., Chen Y., Chen S., Li Q., Cai R., Wang J., Luo Y., Fan Y., Yuan P., Zhang P., Li Q., Ma F., Xu B. In Real Life, Low-Level HER2 Expression May Be Associated With Better Outcome in HER2-Negative Breast Cancer: A Study of the National Cancer Center, China. *Front Oncol.* 2022; 11: 774577. doi: 10.3389/fonc.2021.774577.

25. Zatarin E., Presti D., Mariani L., Sposetti C., Leporati R., Menichetti A., Corti C., Benvenuti C., Fucà G., Lobefaro R., Ligorio F., Provenzano L., Vingiani A., Del Vecchio M., Griguolo G., Sirico M., Bernocchi O., Marra A., Zagami P., Agostinetto E., Jacobs F., Di Mauro P., Esposito A., Giorgi C.A., Lalli L., Boldrini L., Giacchetti P.P.B., Schianca A.C., Guarneri V., Pedersini R., Losurdo A., Zambelli A., Generali D., Criscitiello C., Curigliano G., Pruneri G., de Braud F., Dieci M.V., Vernieri C. Prognostic significance of HER2-low status in HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. *NPJ Breast Cancer.* 2023; 9(1): 27. doi: 10.1038/s41523-023-00534-1.

26. 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., Rotner 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.

27. Jacot W., Maran-Gonzalez A., Massol O., Sorbs C., Mollevi C., Guiu S., Boissière-Michot F., Ramos J. Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers (Basel).* 2021; 13(23): 6059. doi: 10.3390/cancers13236059.

28. 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.

29. 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: 1210–21. doi: 10.4143/crt.2022.1633.

30. Shang J., Sun X., Xu Z., Cai L., Liu C., Wu S., Liu Y. Evolution and clinical significance of HER2-low status after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Front Oncol.* 2023; 13: 1086480. doi: 10.3389/fonc.2023.1086480.

31. Tarantino P., Gandini S., Nicolò E., Trillo P., Giugliano F., Zagami P., Vivanet G., Bellerba F., Trapani D., Marra A., Esposito A., Criscitiello 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.

32. Guan F., Ju X., Chen L., Ren J., Ke X., Luo B., Huang A., Yuan J. Comparison of clinicopathological characteristics, efficacy of neoadjuvant therapy, and prognosis in HER2-low and HER2-ultralow breast cancer. *Diagn Pathol.* 2024; 19(1): 131. doi: 10.1186/s13000-024-01557-3.

33. 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.

34. Bergeron A., Bertaut A., Beltjens F., Charon-Barra C., Amet A., Jankowski C., Desmoulins 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.

35. Fernandez A.I., Liu M., Bellizzi A., Brock J., Fadare O., Hanley K., Harigopal M., Jorns J.M., Kuba M.G., Ly A., Podoll M., Rabe K., Sanders M.A., Singh K., Snir O.L., Soong T.R., Wei S., Wen H., Wong S., Yoon E., Pusztai L., Reisenbichler E., Rimm D.L. Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue. *JAMA Oncol.* 2022; 8(4): 1–4. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.7239.

36. Viale G., Basik M., Niikura N., Tokunaga E., Brucker S., Penault-Llorca F., Hayashi N., Sohn J., Teixeira de Sousa R., Brufsky A.M., O'Brien C.S., Schmitt F., Higgins G., Varghese D., James G.D., Moh A., Livingston A., de Giorgio-Miller V. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open.* 2023; 8(4): 101615. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101615.

37. Fehrenbacher L., Cecchini R.S., Geyer C.E. Jr., Rastogi P., Costantino J.P., Atkins J.N., Crown J.P., Polikoff J., Boileau J.F., Provencher L., Stokoe C., Moore T.D., Robidoux A., Flynn P.J., Borges V.F., Albain K.S., Swain S.M., Paik S., Mamounas E.P., Wolmark N. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncol.* 2020; 38(5): 444–53. doi: 10.1200/JCO.19.01455.

38. Mosele F., Deluche E., Lusque A., Le Bescond L., Filleron T., Pradat Y., Ducoulombier A., Pistilli B., Bachelot T., Viret F., Levy C., Signolle N., Alfaro A., Tran D.T.N., Garberis I.J., Talbot H., Christodoulidis S., Vakalopoulou M., Droin N., Stourm A., Kobayashi M., Kakegawa T., Lacroix L., Saulnier P., Job B., Deloger M., Jimenez M., Mahier C., Baris V., Laplante R., Kannouche P., Marty V., Lacroix-Triki M., Diéras V., André F. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023; 29(8): 2110–20. doi: 10.1038/s41591-023-02478-2.

39. Turner N., Saura C., Aftimos P., van den Tweel E., Oesterholt M., Koper N., Colleoni M., Kaczmarek E., Punie K., Song X., Armstrong A., Bianchi G., Stradella A., Ladoire S., Lim J.S.J., Quenel-Tueux N., Tan T.J., Escrivá-de-Romani S., O'Shaughnessy J. TULIP Trial Investigators. Trastuzumab Duocarmazine in Pretreated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer: An Open-Label, Randomized, Phase III Trial (TULIP). *J Clin Oncol.* 2025; 43(5): 513–23. doi: 10.1200/JCO.24.00529.

40. Banerji U., van Herpen C.M.L., Saura C., Thistlethwaite F., Lord S., Moreno V., Macpherson I.R., Boni V., Rolfo C., de Vries E.G.E., Rottey S., Geenen J., Eskens F., Gil-Martin M., Mommers E.C., Koper N.P., Aftimos P. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(8): 1124–35. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30328-6.

41. Qu F., Lu R., Wu X., Liu Q., Zha M., Li H., Yuan Y., Han Z., Cai D., Huang X., Yin Y., Li W. Efficacy and safety of RC48-ADC in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: a multicenter, real-world study. *Front Oncol.* 2024; 14: 1435485. doi: 10.3389/fonc.2024.1435485.

42. Sun L., Jia X., Wang K., Li M. Unveiling the future of breast cancer therapy: Cutting-edge antibody-drug conjugate strategies and clinical outcomes. *Breast.* 2024; 78: 103830. doi: 10.1016/j.breast.2024.103830.

43. Skidmore L., Sakamuri S., Knudsen N.A., Hewett A.G., Miltunovic S., Barkho W., Biroc S.L., Kirtley J., Marsden R., Storey K., Lopez I., Yu W., Fang S.Y., Yao S., Gu Y., Tian F. ARX788, a Site-specific Anti-HER2

Antibody-Drug Conjugate, Demonstrates Potent and Selective Activity in HER2-low and T-DM1-resistant Breast and Gastric Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2020; 19(9): 1833–43. doi: 10.1158/1535-7163.

44. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelna A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Afimos P., Lynce F., Diab S., Cortés J., O'Shaughnessy J., Diéras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16): 1529–41. doi: 10.1056/NEJMoa2028485.

45. Bardia A., Rugo H.S., Tolaney S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Kalinsky K., Cortés J., Shaughnessy J.O., Diéras V., Carey L.A., Gianni L., Piccart-Gebhart M., Loibl S., Yoon O.K., Pan Y., Hofess S., Phan S.C., Hurvitz S.A. Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. *J Clin Oncol.* 2024; 42(15): 1738–44. doi: 10.1200/JCO.23.01409.

46. Rugo H.S., Bardia A., Marmé F., Cortes J., Schmid P., Loirat D., Trédan O., Ciruelos E., Dalenc F., Pardo P.G., Jhaveri K.L., Delaney R., Fu O., Lin L., Verret V., Tolaney S.M. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022; 40(29): 3365–76. doi: 10.1200/JCO.22.01002.

47. Bardia A., Jhaveri K., Im S.A., Pernas S., De Laurentiis M., Wang S., Martínez Jañez N., Borges G., Cescon D.W., Hattori M., Lu Y.S., Hamilton E., Zhang Q., Tsurutani J., Kalinsky K., Rubini Liedke P.E., Xu L., Fairhurst R.M., Khan S., Denduluri N., Rugo H.S., Xu B., Pistilli B.; TROPION-Breast01 Investigators. Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. *J Clin Oncol.* 2025; 43(3): 285–96. doi: 10.1200/JCO.24.00920.

48. Schram A.M., Odintsov I., Espinosa-Cotton M., Khodos I., Sisso W.J., Mattar M.S., Lui A.J.W., Vojnic M., Shameem S.H., Chauhan T., Torrisi J., Ford J., O'Connor M.N., Geuijen C.A.W., Schackmann R.C.J., Lammerts van Bueren J.J., Wasserman E., de Stanchina E., O'Reilly E.M., Ladanyi M., Drilon A., Somwar R. Zenocutuzumab, a HER2xHER3 Bispecific Antibody, Is Effective Therapy for Tumors Driven by NRG1 Gene Rearrangements. *Cancer Discov.* 2022; 12(5): 1233–47. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1119.

49. Fontana E., Torga G., Fostea R., Cleator S., Wasserman E., Murat A., Arkenau H.T. Sustained Tumor Regression With Zenocutuzumab, a Bispecific Antibody Targeting Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/ Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 Signaling, in *NRG1* Fusion-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After Progression on a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor. *JCO Precis Oncol.* 2022; 6: e2100446. doi: 10.1200/PO.21.00446.

50. Sajjadi E., Venetis K., Ivanova M., Fusco N. Improving HER2 testing reproducibility in HER2-low breast cancer. *Cancer Drug Resist.* 2022; 5: 882–88. doi: 10.20517/cdr.2022.29.

51. Bardia A., Hu X., Dent R., Yenemori K., Barrios C.H., O'Shaughnessy J.A., Wildiers H., Pierra J.Y., Zhang Q., Saura C., Biganzoli L., Sohn J., Im S.A., Lévy C., Jacot W., Begbie N., Ke J., Patel G.,

Curigliano G.; DESTINY-Breast06 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024; 391(22): 2110–22. doi: 10.1056/NEJMoa2407086.

52. Trastuzumab Deruxtecan Is Effective in HER2-Low Breast Cancer. *Cancer Discov.* 2020; 10(4): 488. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2020-030.

53. Wu Y., Mo H., Xu H., Wang Y., Wang J., Ma F., Xu B. Impact of HER2-low expression on the efficacy of endocrine therapy with or without CDK4/6 inhibitor in HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: A prospective study. *Thorac Cancer.* 2024; 15(12): 965–73. doi: 10.1111/1759-7714.15282.

54. Carlino F., Diana A., Ventriglia A., Piccolo A., Mocerino C., Riccardi F., Bilancia D., Giotta F., Antoniol G., Famiglietti V., Feliciano S., Cangiolo R., Lobianco L., Pellegrino B., De Vita F., Ciardiello F., Orditura M. HER2-Low Status Does Not Affect Survival Outcomes of Patients with Metastatic Breast Cancer (MBC) Undergoing First-Line Treatment with Endocrine Therapy plus Palbociclib: Results of a Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2022; 14(20): 4981. doi: 10.3390/cancers14204981.

55. Yayli G., Tokofsky A., Nayar U. The intersection of the HER2-low subtype with endocrine resistance: the role of interconnected signaling pathways. *Front Oncol.* 2024; 14: 1461190. doi: 10.3389/fonc.2024.1461190.

56. Mao P., Cohen O., Kowalski K.J., Kusiel J.G., Buendia-Buendia J.E., Cuoco M.S., Exman P., Wander S.A., Waks A.G., Nayar U., Chung J., Freeman S., Rozenblatt-Rosen O., Miller V.A., Piccioni F., Root D.E., Regev A., Winer E.P., Lin N.U., Wagle N. Acquired FGFR and FGF Alterations Confer Resistance to Estrogen Receptor (ER) Targeted Therapy in ER+ Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(22): 5974–89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3958.

57. Tarantino P., Gupta H., Hughes M.E., Files J., Strauss S., Kirkner G., Feeney A.M., Li Y., Garrido-Castro A.C., Barroso-Sousa R., Bychkovsky B.L., DiLascio S., Sholl L., MacConaill L., Lindeman N., Johnson B.E., Meyerson M., Jeselsohn R., Qiu X., Li R., Long H., Winer E.P., Dillon D., Curigliano G., Cherniack A.D., Tolaney S.M., Lin N.U. Comprehensive genomic characterization of HER2-low and HER2-0 breast cancer. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 7496. doi: 10.1038/s41467-023-43324-w.

58. Belli S., Esposito D., Ascione C.M., Messina F., Napolitano F., Servetto A., De Angelis C., Bianco R., Formisano L. EGFR and HER2 hyper-activation mediates resistance to endocrine therapy and CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer. *Cancer Lett.* 2024; 593: 216968. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216968.

59. Razavi P., Chang M.T., Xu G., Bandlamudi C., Ross D.S., Vasan N., Cai Y., Bielski C.M., Donoghue M.T.A., Jonsson P., Penson A., Shen R., Pareja F., Kundra R., Middha S., Cheng M.L., Zehir A., Kandath C., Patel R., Huberman K., Smyth L.M., Jhaveri K., Modi S., Traina T.A., Dang C., Zhang W., Weigelt B., Li B.T., Ladanyi M., Hyman D.M., Schultz N., Robson M.E., Hudis C., Brogi E., Viale A., Norton L., Dickler M.N., Berger M.F., Jacobuzio-Donahue C.A., Chandralapaty S., Scaltriti M., Reis-Filho J.S., Solit D.B., Taylor B.S., Baselga J. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018; 34(3): 427–38. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.

Получена/Received 16.12.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 10.02.2026

Принята к публикации/Accepted 13.02.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения 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). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Черняков Александр Алексеевич, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6269-5998. ORCID: 0000-0003-0829-0340.

Таширева Любовь Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

ВКЛАД АВТОРОВ

Вторушин Сергей Владимирович: концепция и дизайн обзора, формирование структуры статьи, критический анализ содержательной части, итоговая научная редакция.

Черняков Александр Алексеевич: поиск и систематизация литературных данных, подготовка первоначального варианта рукописи, редактирование текста и оформление списка литературы.

Таширева Любовь Александровна: участие в разработке дизайна исследования, анализ литературных данных, научная корректура текста.

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 объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head of General and Molecular Pathology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Pathology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Aleksandr A. Chernyakov, MD, Junior Researcher, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0829-0340.

Liubov A. Tashireva, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey V. Vtorushin: conception and design of the review, development of the manuscript structure, critical analysis of the content, final scientific editing.

Aleksandr A. Chernyakov: literature search and data systematization, preparation of the initial manuscript draft, text editing and formatting of the reference list.

Liubov A. Tashireva: contribution to the study design, analysis of literature, scientific revision of the manuscript.

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.