

Д.А. Андреев¹, А.А. Завьялов^{1, 2}

Статус низкой экспрессии HER2 — инновационная концепция в дифференцированном подходе к выбору терапии пациентов с тройным негативным раком молочной железы

¹Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
²ФГБУ «Государственный научный Центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва

Введение. Группа РМЖ с тройным негативным фенотипом (РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}) неоднородна. По ранним представлениям клиницистов анти-HER2-таргетная терапия не может быть использована при РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}. С клинической разработкой новых конъюгатов на основе анти-HER2-антитело-линкер-цитостатик, эксперты все чаще высказываются за необходимость пересмотра критериев оценки статуса «низкая экспрессия HER2» среди известных молекулярных подтипов РМЖ, включая РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}.

Цель исследования. Обобщение научных данных о значении статуса «низкая экспрессия HER2» в выборе HER2-таргетной терапии пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}.

Материалы и методы. Исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой платформы PubMed / Medline и системы Google.

Результаты. Доля РМЖ со статусом «низкая экспрессия HER2» составляет около 50% и 35% в целом для РМЖ и для группы РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} соответственно. Модернизация алгоритмов выбора терапии при РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} обосновывается, в том числе многообещающими результатами исследований эффективности применения конъюгатов на основе анти HER2 — антител при HER2-низкоположительных опухолях. Например, по предварительным данным при метастатическом HER2-низкоположительном HR-негативном РМЖ прирост медианы выживаемости без прогрессирования по сравнению с ХТ может составить до 5,6 мес (8,5 по сравнению с 2,9 мес.; ОР 0,46, 95% ДИ [0,24, 0,89]), а медианы общей выживаемости до 9,9 — мес. (18,2 по сравнению с 8,3; ОР 0,48, 95% ДИ [0,24, 0,95]).

Заключение. Понимание гетерогенности HER2-статуса и дальнейшая клиническая разработка критериев для назначения анти HER2-таргетных конъюгатов может привести

к существенному изменению стандарта лечения по крайней мере у 1/3 всех пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}, для которых исчерпаны многие опции терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный фенотип, таргетная терапия, HER2

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Статус низкой экспрессии HER2 — инновационная концепция в дифференцированном подходе к выбору терапии пациентов с тройным негативным раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(1):38-44. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-38-44

Введение

В структуре причин онкологической смертности у женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает доминирующие позиции во всем мире [1, 2]. У 15-20% пациентов [3] заболевание протекает особенно неблагоприятно с резистентностью к стандартной терапии и сопровождается отсутствием или крайне низкой экспрессией [4] в опухолевых клетках трех типов рецепторных мишеней воздействия для гормоно- / таргетных препаратов. А именно: эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (экспрессия <1% по результатам иммунного окрашивания [5]); рецепторов-2 эпидермального фактора роста человека [5], что расценивается, как тройной негативный фенотип РМЖ, РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} [4]. Методы комбинированного лечения, включающие оперативное лечение, лучевую и системную химиотерапию остаются преобладающими в выборе алгоритмов ведения пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}. При этом различные молекулярные варианты РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} отличаются по чувствительности к передовой лекарственной иммунотерапии [6]. Современные научные данные свидетельствуют, что группа опухолей с тройным негативным фенотипом неоднородна [3]. В частности, эксперты пришли к необходимости пересмотра критериев

HER2-негативного рака для известных молекулярных подтипов РМЖ [7].

В России в рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» поставлены государственные задачи, предусматривающие значительное снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных до 185 случаев на 100 тыс. населения [8]. Популяризация в медицинской практике российских мегаполисов прорывных методологий лечения больных РМЖ^{ЭР-ЛП-HER2-} полностью отвечает целям Федерального проекта.

К сожалению, в отечественной медицинской литературе уделено недостаточно внимания вопросам адаптации дифференцированных подходов к лечению больных РМЖ^{ЭР-ЛП-HER2-}, в том числе по результатам пересмотра у пациентов оценок экспрессии HER2 с установлением статуса «низкая экспрессия». Целью данной научной работы стало обобщение научных сведений о значении статуса низкой экспрессии HER2 в определении персонализированных алгоритмов терапии пациентов с тройным негативным РМЖ.

Материалы и методы

Данное научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой платформы PubMed / Medline и системы Google. В поисковых строках использовались словарные формы: «breast cancer», «HER2-low», «triple negative», «clinical trials», «2022» и др. Отбирали ключевые работы за 2021-2022 гг., опубликованные на русском, английском и нидерландском языках.

Результаты

По итогам ранних клинических разработок первого анти-HER2-таргетного препарата (трастузумаб), HER2-положительный РМЖ определялся как опухоли с результатами оценок иммуногистохимическим методом (ИHC) 3+ при окрашивании HER2 или как ИHC 2+ с амплификацией гена *HER2* по результатам выполнения анализа методом гибридизации *in situ* (ISH) [7]. Остальные опухоли классифицировались как РМЖ^{HER2-}.

Однако, в мире уже давно и успешно разрабатывается принципиально новый подход к классификации HER2-статуса (рис. 1), позволяющий определить значительную подгруппу (доля пациентов до 40%) среди больных РМЖ^{ЭР-ЛП-HER2-}, у которых анти-HER2-таргетная терапия цитотоксическими конъюгатами может оказаться клинически эффективной.

В инновационной терапевтической концепции HER2-отрицательный РМЖ предлагается подразделять на две категории: HER2-низкоположительный (ИHC 2 + без амплификации гена *HER2* по ISH или ИHC 1 +) и HER2-отрицательный (балл ИHC 0, без окрашивания [HER2-ИHC 0]) [7].

Доля РМЖ со статусом «низкая экспрессия HER2» составляет 50% и 35% в целом для всего РМЖ и для подгруппы РМЖ с тройным негативным фенотипом соответственно [11]. Эта инновационная концепция начала привлекать дополнительное внимание в свете получения результатов клинических исследований лекарственной эффективности и безопасности новых анти-HER2-таргетных средств, включая трастузумаб дерукстекал и трастузумаб дуокармазин [7].

На практике по данным ряда литературных источников доля HER2-низкоположительного РМЖ значительно варьирует от 45% до 55% для РМЖ в целом, и его гетерогенность может ассоциироваться с показателями экспрессии гормональных рецепторов (HR) [7, 12]. Среди классических случаев HER2-негативного РМЖ, статус «низкая экспрессия HER2» чаще регистрировался при HR-позитивных, чем HR-негативных опухолях [13] от HER2-0 (ИHC-0 (47,3% по сравнению с 35,4% — в первичных опухолевых очагах; 53,8% по сравнению с 36,25% в очагах рецидивирующего рака). Было доказано, что HER2-низкоположительный РМЖ представляет собой особую собирательную молекулярную подгруппу РМЖ, значительно отличающуюся от HER2-нулевого РМЖ по характеристикам экспрессии HR, клеточной пролиферации, грэйдингу, ответу на неoadьювантную химиотерапию [12]. Клинические исследования подтверждают предиктивное значение HER2-статуса [12].

Отмечено, что HER2-низкоположительный статус может быть легко установлен в условиях работы аккредитованной централизованной патоморфологической лаборатории. Для определения HER2-статуса могут успешно применяться клинические рекомендации Американского общества клинической онкологии / Американской коллегии патоморфологов, хотя для внедрения биомаркера «HER2-низкоположительный статус» в повсеместную рутинную клиническую практику в целях определения пациентов-кандидатов для назначения определенных опций лечения требуется дополнительная стандартизация исследований в патоморфологических лабораториях [12].

Несмотря на то, что некоторые исследователи указывают на лимитированный набор опций для терапии пациентов подгруппы с низким уровнем экспрессии HER2, разработаны новые цитотоксические конъюгаты (например, трастузумаб дерукстекал [6]), на основе анти-HER2 антител, эффективные у этих пациентов (рис. 2). Успех предварительных клинических исследований конъюгатов свидетельствует в пользу концепции применения инструментов селективной элиминации клеток РМЖ экспрессирующих белки HER2.

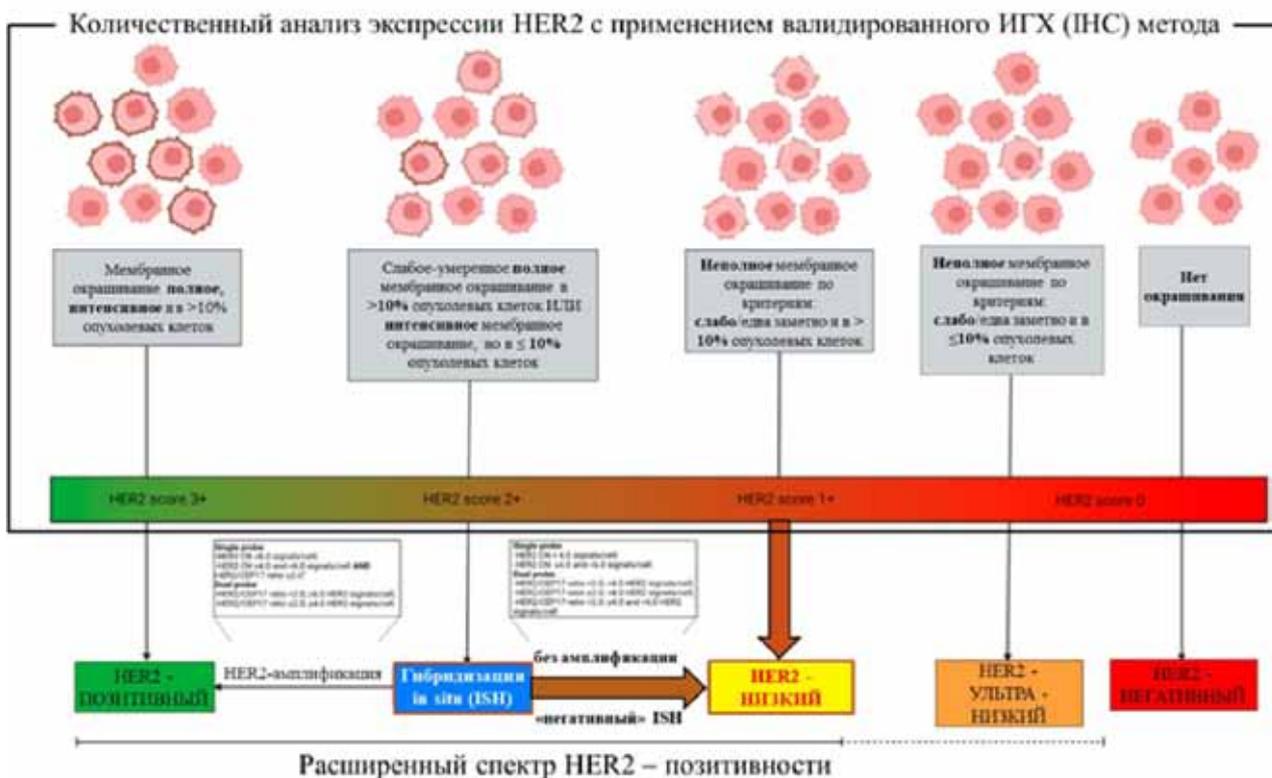


Рис. 1. Алгоритм определения спектра экспрессии HER2 в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP. Критериями заболевания с HER2 — низкоположительным статусом являются: IHC 2+ с отрицательным баллом ISH или IHC 1+ (адаптировано и переведено на русский язык из Venetis и соавт. 2022 [10])



Рис. 2. Перспективы модернизации стратегии выбора терапии на основе инновационной оценки экспрессии HER2 при РМЖ^{ЭР-ПР-HER2-}. По ранним представлениям клиницистов анти-HER2-терапия не может быть использована при РМЖ^{ЭР-ПР-HER2-}. Современные клинические разработки, однако, свидетельствуют в пользу существования вариантов лечения, основанных на применении конъюгатов лекарственных средств с антителами к HER2. Изучение количественной и качественной гетерогенности HER2 может привести к появлению прорывных технологий лечения пациентов с РМЖ^{ЭР-ПР-HER2-}, для которых исчерпаны многие другие опции противоопухолевой лекарственной терапии (адаптировано и переведено на русский язык с незначительными изменениями из: Kurozumi и соавт. 2021 [14]; открытая общая лицензия на использование и распространение материалов: Creative Commons Attribution License [CC BY 3.0], «...which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited»: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Подобные конъюгаты включают моноклональное антитело против антигена, ассоциированного с опухолью, ковалентный линкер и активный цитотоксический элемент [7]. В последние годы доказано, что белок HER2 является перспективной якорной молекулой для доставки противоопухолевых элементов. В частности отмечено, что классические таргетные средства, воздействующие на HER2-опосредованный путь малоэффективны у пациентов с низкой экспрессией HER2, но трастузумаб дерукстекан захватывается опухолевыми клетками, оснащенными HER2 рецепторами (даже с небольшой плотностью), путем интернализации после связывания с HER2-антигеном, в результате внутри целевых клеток-мишеней высвобождается цитотоксическое соединение, достаточно избирательно повреждающее ДНК опухоли и вызывающее гибель клеток РМЖ.

Следует отметить, что такая таргетная доставка цитотоксинов к клеткам РМЖ повышает терапевтическую активность химиотерапевтических средств. До конца неизученные противоопухолевые эффекты также наблюдаются в HER2-негативных клетках РМЖ, окружающих HER2-экспрессирующие клетки («эффект клеток-свидетелей»). Продолжается изучение механизмов комплексных противоопухолевых эффектов таргетных конъюгатов. Это позволяет и далее развивать перспективные научные подходы с применением лекарственных конъюгатов в качестве средств для лечения РМЖ с низкой экспрессией HER2-антигена, включая обоснование алгоритмов дифференцированной терапии группы опухолей с тройным негативным фенотипом.

В текущей практике продолжается анализ результатов рандомизированных исследований 3 фазы с трастузумабом дерукстеканом при РМЖ с низким уровнем HER2 [5]. Ряд конъюгатов уже одобрен регуляторными органами, а многие другие находятся на разных этапах клинической разработки [7].

В июне 2022 г. состоялась Ежегодная итоговая научная конференция ASCO-2022, на которой были представлены многообещающие результаты рандомизированного клинического исследования DESTINY-Breast04 [15, 16], продемонстрировавшего важное значение HER2-таргетной концепции в практике лекарственного лечения пациентов с метастатическим РМЖ и низким уровнем экспрессии HER2 [17]. В исследовании включали пациентов, получавших ранее 1-2 линии химиотерапии в связи с метастатическим РМЖ. Условием участия в исследовании пациентов с HR-позитивным РМЖ было отсутствие ответа на эндокринную терапию. Применение трастузумаба дерукстекана улучшало медиану выживаемости без прогрессирования на

4,8 мес. и медиану общей выживаемости на 6,6 мес. по сравнению со стандартной монокимиотерапией в исследуемой популяции пациентов, ранее получавших интенсивное лечение. Таким образом, при медиане периода наблюдения продолжительностью 18,4 мес., применение трастузумаба дерукстекана приводило к снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 50% у пациентов с HER2-низкоположительным РМЖ (медиана ВВП: 9,9 по сравнению с 5,1 мес.; ОР 0,50, 95% ДИ [0,40, 0,63]; $P < 0,0001$), наряду со снижением риска смерти на 36% (медиана ОВ: 23,4 по сравнению с 16,8 мес.; HR 0,64, 95% ДИ [0,49, 0,84]; $P = 0,0010$).

В профиле лекарственной безопасности трастузумаба дерукстекана наиболее выраженные нежелательные явления отмечались со стороны легочной ткани. Накопленные результаты подтверждают целесообразность более широкого распространения предложенных подходов к лечению пациентов РМЖ и низким уровнем экспрессии HER2 в актуальной онкологической практике (рис. 2).

Обсуждение

К сожалению, опции системной химиотерапии при РМЖ^{ЭП-ЛП-/HER2-} лимитированы и часто определяются врачом эмпирически [18]. Учитывая неблагоприятный прогноз и ограниченные возможности лекарственной терапии, существует очевидная потребность в разработке новых программах лечения пациентов с РМЖ^{ЭП-ЛП-/HER2} [19].

Группа HER2-низкоположительных опухолей имеет специфические биологические черты и демонстрирует различия в ответе на терапию и прогнозе, что особенно актуально для резистентных к терапии HR-отрицательных опухолей. Результаты современных клинических исследований обеспечивают основу для лучшего понимания молекулярных подтипов РМЖ^{ЭП-ЛП-/HER2}, а также путей к успешной модернизации существующих диагностических и терапевтических алгоритмов [12].

Результаты новых клинических исследований (например, DESTINY-Breast04) поднимают дополнительные вопросы, касающиеся идентификации оптимальной последовательности / комбинации назначаемых лекарственных средств при РМЖ^{ЭП-ЛП-/HER2}, стандартизации способов определения статуса экспрессии HER2 и установления четких критериев для назначения конъюгатов «антитело-цитостатик» [17].

Врачи-исследователи высказывают мнение о том, что решение задачи по выявлению оптимальной последовательности стоит начинать с расширенного изучения молекулярных меха-

низмов развития лекарственной устойчивости к исследуемым режимам (потеря HER2-мишеней, «резистентность» противоопухолевого действия, реализуемого через ингибитор топоизомеразы-I). Одновременно, необходимо провести серьезную модернизацию методов анализа с внедрением более чувствительных и объективных подходов к выявлению пациентов с низким уровнем экспрессии HER2, которые могут являться кандидатами для назначения терапии конъюгатами анти-HER2-антитела-активный противоопухолевый компонент. Так как, по мнению некоторых экспертов, существующие методы клинического анализа устарели и больше не отвечают бурному развитию лекарственных технологий [17, 20].

Заключение

Количественная оценка HER2 станет важной отправной точкой в развитии терапии на основе конъюгата «анти-HER2-антитело-линкер-цитостатик» при РМЖ и других видах рака. При этом, ИHC-анализ остается одним из приоритетных тестов, применение которого должно быть максимально адаптировано к текущей практике для достижения быстрых результатов уже в настоящее время. Продолжаются клинические исследования по определению пороговых ИHC — характеристик HER2, обеспечивающих терапевтическую эффективность и приемлемую безопасность применения новых лекарственных средств, в частности, трастузумаба дерукстекана [17, 20] (NCT04494425 [21]; NCT04132960 [22]).

Вклад авторов

Андреев Д.А. — анализ данных, написание текста рукописи;

Завьялов А.А. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование

Работа не имела финансовой поддержки со стороны третьих лиц.

ЛИТЕРАТУРА

- Lotfinejad P, Asghari Jafarabadi M, Abdoli Shadbad M, et al. Prognostic role and clinical significance of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple-negative breast cancer (TNBC): a systematic review and meta-analysis study. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):704. doi: 10.3390/diagnostics10090704.
- Андреев Д.А., Кашурников А.Ю., Завьялов А.А. Анализ объема хирургического лечения рака молочной железы в странах с низким ассоциированным индексом «смертность/заболеваемость» (обзор). *Злокачественные опухоли*. 2021;11:9-19. doi:10.18027/2224-5057-2020-11-1 [Andreev DA, Kashurnikov AY, Zavyalov AA. Analysis of the scope of surgical breast cancer treatment in countries with the low associated mortality-to-incidence ratio (review). *Malignant Tumours*. 2020;11(1),9-19 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2020-11-1.
- Lee KL, Kuo YC, Ho YS, Huang YH. Triple-negative breast cancer: current understanding and future therapeutic breakthrough targeting cancer stemness. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1334. doi: 10.3390/cancers11091334.
- Kok M, Konings I. Mammacarcinoom [Internet]. *Oncologiejournaal* 2022. [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://www.medtalks.nl/asco2022-mammacarcinoom>.
- Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: pitfalls and progress. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):95. doi: 10.1038/s41523-022-00468-0.
- Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(3):607-617. doi: 10.1007/s00262-020-02736-z.
- Won HS, Ahn J, Kim Y, et al. 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.
- Стилиди ИС, Геворкян ТГ, Шпак АГ. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». *Вестник Росздравнадзора*. 2021;1:46-53 [Stylidi IS, Gevorgyan TG, Shpak AG. Improvement of indicators of federal project Battle against cancer. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2021;1:46-53 (In Russ.)].
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
- Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, et al. HER2 low, ultra-low, and novel complementary biomarkers: expanding the spectrum of HER2 positivity in breast cancer. *Front Mol Biosci*. 2022;9:834651. doi: 10.3389/fmolb.2022.834651.
- Kurozumi S, Katayama A, Shirabe K, et al. Clinicopathological utility of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-heterogeneity for next-generation treatments of triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2021;12(22):2302-2304. doi: 10.18632/oncotarget.28007.
- Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. 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):1151-1161. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6.
- Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):137. doi: 10.1038/s41523-021-00343-4.
- Kurozumi S, Katayama A, Shirabe K, et al. Clinicopathological utility of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-heterogeneity for next-generation treatments of triple-negative breast cancer.

Oncotarget. 2021;12(22):2302-2304. doi: 10.18632/oncotarget.28007.

15. Harbeck N. Expert Report on advances in the management of HER2-negative and HER2-low advanced breast cancer [web streaming video]. Lugano (Switzerland): the European Society for Medical Oncology; 20 Jun 2022 [cited 19 Sep 2022]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=Sq50rHgvquY>
16. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
17. Nyberg K. DESTINY-breast04 establishes trastuzumab deruxtecan as a new standard of care for her2-low metastatic breast cancer. *ASCO Daily News* [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Sep 19]; Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.22.201047/full/>
18. Grechukhina KS, Zhukova LG. Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer — the first “target” therapy for the “target” patients’ population. *J Mod Oncol.* 2019;21(3):33-37. doi:10.2644/2/18151434.2019.3.190655.
19. MedNet [Internet]. Houten (Netherlands) Springer Healthcare; 2022. Is triple-negative nog steeds zo negatief?; Mar 2022 [cited 2022 Sep 19]; [about 3 screens]. Available from: <https://www.mednet.nl/nieuws/is-triple-negatief-nog-steeds-zo-negatief/>
20. Nyberg K. DESTINY-breast04 establishes trastuzumab deruxtecan as a new standard of care for her2-low metastatic breast cancer. *ASCO Daily News* [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Sep 19]; Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.22.201047/full/>
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2020 Jul 31 — 2022 Dec 5. Identifier: NCT04494425, Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs investigator’s choice chemotherapy in HER2-low, hormone receptor positive, metastatic breast cancer (DB-06); [cited 2022 Sep 19]; [about 10 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425>.
22. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 — February 2, 2022. Identifier NCT04132960, Study of DS-8201a, an antibody drug conjugate for advanced breast cancer patients, with biomarkers analysis (DAISY); [cited 2022 Sep 19]; [about 8 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04132960>.

Поступила в редакцию 29.09.2022

Прошла рецензирование 25.11.2022

Принята в печать 22.12.2022

D.A. Andreev¹, A.A. Zavyalov^{1,2}

Low levels of HER2 expression: new ideas for differentiated strategies in the choice of treatment for triple-negative breast cancers

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

²State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

Introduction. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a heterogeneous disease. Initially clinicians believed that anti-HER2-targeted therapy could not be used in cases of triple-negative (ER-, PR-, and HER2-negative) cancers. Later, new anti-HER2 antibody-drug conjugates (ADCs) were developed. The structure of ADCs comprises an antibody, a linker, and a cytotoxic payload. Therefore, experts are increasingly arguing for the revision of the criteria used to assess HER2-negative tumors and determine the HER2-low status among known molecular subtypes of breast cancers, including TNBC.

Aim. To summarize scientific data on the significance of HER2-low status in the choice of HER2-targeted therapy for patients with triple-negative (ER-, PR-, and HER2-negative) cancers.

Materials and methods. The study is based on PubMed/Medline and Google databases search results.

Results. HER2-low BCs comprise about 50% of all breast cancers and 35% of triple-negative (ER-, PR-, and HER2-negative) cancers correspondently. Studies on anti-HER2 ADCs therapy in treating HER2-low tumors show promising results. This justifies the need to revise treatment selection algorithm for TNBC. For example, preliminary data suggest that in metastatic HER2-low and HR-negative BCs median progression-free survival (PFS) time can be 5.6 months longer compared to life expectancy of survivors treated with chemotherapy (8.5 vs 2.9; RR 0.46, [95 % CI: 0.24, 0.89]). Median overall survival time can exceed survival time after chemotherapy up to 9.9 months (18.2 vs 8.3; RR 0.48, [95% CI: 0.24, 0.95]).

Conclusion. Understanding the heterogeneity of HER2 status and further clinical development of guidelines for prescribing anti-Her2 ADCs could lead to a significant change in routine therapy for at least 1/3 of all patients with triple-negative (ER-, PR-, and HER2-negative) cancers, who have exhausted other treatment options.

Keywords: breast cancer, triple-negative phenotype, targeted therapy, HER2

For citation: Andreev DA, Zavyalov AA Low levels of HER2 expression: new ideas for differentiated strategies in the choice of treatment for triple-negative breast cancers. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):38-44. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-38-44

Сведения об авторах

Андреев Дмитрий Анатольевич, ученая степень «doctor», присужденная в Erasmus University Medical Center, врач-дерматовенеролог, вед. науч. сотр., научно-клинический отдел, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы». 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>, AndreevDA@zdrav.mos.ru.

Завьялов Александр Александрович, д-р мед. наук, проф., врач-онколог, зав. научно-клиническим отделом Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы». 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9. ORCID ID: 0000-0003-1825-1871; руководитель Онкологии

ческого Центра Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный Центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна». 123098, Россия. г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, azav06@mail.ru.

Andreev Dmitriy Anatolievich, MD, PhD (Med.), Dermatovenerologist, Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, 9 Sharikopodshipnikovskaya st., Moscow, Russia, 115088. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>, AndreevDA@zdrav.mos.ru.

Zavyalov Aleksandr Aleksandrovich, MD, DSc (Med.), Prof., Oncologist, Head of the Clinical Research Department, Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, 9 Sharikopodshipnikovskaya st., Moscow, 115088, Russia, ORCID ID: 0000-0003-1825-1871; Head of the Cancer Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 23 Marshal Novikov st., Moscow, Russia, 115088. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, azav06@mail.ru.