



А.И. Стукань^{1,2}, Р.А. Мурашко^{1,2}, С.И. Кутукова³, А.Ю. Горяинова^{1,2}, В.В. Антипова^{1,2}

Влияние различий уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность монохимиотерапии эрибулином при диссеминированном раке молочной железы

¹ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК, г. Краснодар
²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар
³ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

A.I. Stukan^{1,2}, R.A. Murashko^{1,2}, S.V. Kutukova³, A.Yu. Goryainova^{1,2}, V.V. Antipova^{1,2}

Effect of Differences in the Expression Levels Steroid Hormone Receptors and HER2 in the Primary Tumor and Metastatic Focus on the Efficacy of Eribulin Monotherapy in Metastatic Breast Cancer

¹State Budgetary Healthcare Organisation «Clinical Oncology Dispensary No. 1» under the Ministry of Healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, the Russian Federation

²Kuban State Medical University, Krasnodar, the Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg, the Russian Federation

Актуальность. На сегодняшний день очевидно, что биопсия метастатического очага является крайне важной процедурой для персонализации терапии больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Кроме этого, появляется все больше данных о предиктивной и прогностической роли дискордантности статуса экспрессии гормональных рецепторов и рецептора эпидермального фактора роста (HER2) в терапии мРМЖ.

Цель исследования. Изучение влияния различий уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность монохимиотерапии эрибулином при мРМЖ.

Материалы и методы. В исследование кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России были включены пациенты с мРМЖ (n = 61), которым в анамнезе назначалась монохимиотерапия эрибулином в ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК (г. Краснодар). Клиническая информация и исходы оценены по данным медицинской документации и госпитального ракового регистра. Проанализирована роль изменения экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в ответе на монохимиотерапию (МХТ) эрибулином.

Результаты. Показано, что на МХТ эрибулином уровень экспрессии ЭР > 50 % в метастазе негативно сказывается на времени без прогрессирования (ВБП) (AUC 0,762 ± 0,092, ДИ (0,586–0,891), p = 0,0044). При уровне HER2 (0) в метастазе отмечается снижение эффективности монохимиотерапии эрибулином (AUC 0,750 ± 0,144, ДИ (0,578–0,879), p = 0,0833). Риск прогрессирования снижается при экспрессии ПР ≤ 20 % (p = 0,0182, ОР 0,14 (95 % ДИ 0,03–0,72) и HER2 3+ статусе (p = 0,0128) в метастазе. Медиана ВБП при экспрессии HER2 (3+) не была достигнута, при HER2low (1+2+) составила 5 мес. и при HER2 (0) — 3 мес., (p = 0,0359, log-rank test). Модель, включающая ЭР > 90 % в первичной опухоли,

Introduction. Currently, biopsy of metastatic focus is a crucial procedure for personalizing therapy in patients with metastatic breast cancer (mBC). Additionally, there is increasing evidence regarding the predictive and prognostic role of discordance in hormone receptors and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status in mBC treatment.

Aim. To investigate the influence of variations in steroid hormone receptor and HER2 expression levels in the primary tumor and metastatic focus on the efficacy of Eribulin monotherapy in mBC.

Materials and Methods. The study conducted by the Oncology Department with Thoracic Surgery Course of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists of the Kuban State Medical University included patients with mBC (n = 61) who received Eribulin monotherapy at the Clinical Oncology Dispensary No. 1 in Krasnodar, Russia. Clinical data and outcomes were assessed according to medical records and the hospital cancer registry. The role of changes in steroid hormone receptor and HER2 expression in response to Eribulin monotherapy was analyzed.

Results. The study revealed that on Eribulin monotherapy, an ER expression > 50 % in the metastasis reduced progression-free survival (PFS) time (AUC 0.762 ± 0.092, 95 % CI (0.586–0.891), p = 0.0044). A decrease in Eribulin efficacy was observed in cases with HER2-0 the metastasis (AUC 0.750±0.144, 95 % CI (0.578–0.879), p = 0.0833).

PR expression ≤ 20 % (p = 0.0182, OR 0.14, 95 % CI 0.03–0.72) and HER2 3+ status (p = 0.0128) in the metastasis significantly increase PFS. The PFS median in patients with HER2 3+ status was not reached; at HER2-low (1+2+), it was 5 months, at HER2-0, it was 3 months (p = 0.0359, log-rank test). Predictive model decreasing PFS during Er-

ЭР > 50 %, ПР > 20 %, HER2-0/low в метастазе прогнозируют прогрессирование на МХТ эрибулином (AUC = 0,614 ± 0,092 (95 % ДИ 0,510-0,719), p = 0,0289). Таким образом, описан люминальный А HER2-негативный статус, который является неблагоприятным суррогатным фенотипом метастатического очага для назначения МХТ эрибулином.

Заключение. Представленные данные продемонстрировали важную прогностическую роль дискордантности экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 между первичной опухолью и метастатическим очагом в риске прогрессирования на МХТ эрибулином. Очевидно, что биопсия метастатического очага является важным фактором, способным не только изменить тактику в отношении суррогатного подтипа метастатического очага, но и персонализировать химиотерапию у больных мРМЖ.

Ключевые слова: эрибулин; рецепторы эстрогенов; рецепторы прогестерона; HER2 статус

Для цитирования: Стукань А.И., Мурашко Р.А., Кутукова С.И., Горяинова А.Ю., Антипова В.В. Влияние различий уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность монокимиотерапии эрибулином при диссеминированном раке молочной железы. Вопросы онкологии. 2023; 69(4):699–707. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-699-707

ibulin treatment included: ER>90% in the primary tumor, ER > 50 %, PR > 20 %, and HER2-0/low in the metastasis (AUC = 0.614 ± 0.092 (95 % CI 0.510-0.719), p = 0,0289). Thus, a luminal A HER2-negative status was described as an unfavorable surrogate phenotype in the metastatic focus for prescribing Eribulin monotherapy.

Conclusion. The presented data demonstrated the significant prognostic role of the discordance of steroid hormone receptor expression and HER2 status between the primary tumor and metastatic focus in the risk of progression on Eribulin monotherapy. It is evident that biopsy of the metastatic focus is an important factor capable of not only altering the treatment approach regarding the surrogate subtype of the metastatic focus but also personalizing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer.

Keywords: Eribulin; estrogen receptor; progesterone receptor; HER2 status

For citation: Stukan AI, Murashko RA, Kutukova SV, Goryainova AY, Antipova VV. Effect of Differences in the Expression Levels Steroid Hormone Receptors and HER2 in the Primary Tumor and Metastatic Focus on the Efficacy of Eribulin Monotherapy in Metastatic Breast Cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):699–707. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-699-707

Введение

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) принято считать крайне разнородным заболеванием. При этом метастатический опухолевый процесс существенно усугубляет гетерогенность заболевания как в процессе естественной эволюции, так и под воздействием предшествующего лечения в результате клональной селекции. Очевидно, что повторный анализ статуса рецепторов стероидных гормонов и HER2 может играть существенную роль в выборе тактики лечения мРМЖ [1, 2]. Кроме этого, различие статуса гормональных рецепторов (ГР) между первичной опухолью и метастатическими очагами имеет прогностическое значение. В мета-анализ по изменению экспрессии рецепторов ЭРа включены сведения о 33 исследованиях (n = 4 200). Показано, что частота изменения статуса ЭРа в образцах первичной и рецидивной опухоли составила 20 %. Утрата экспрессии рецепторов выявлена у 24 % пациентов, а появление экспрессии — у 14 % пациентов. Изменение статуса рецепторов к прогестерону (РП) оценивалась в 24 исследованиях (n = 2 739). Частота изменения экспрессии составила 33 % случаев с утратой экспрессии в 46 % случаев и появлением экспрессии в 15 % случаев (p < 0,0001). Частота дискордантности экспрессии ЭРа не различалась при локорегионарном рецидиве и отдаленных метастазах, однако частота различий в экспрессии РП была выше в отдаленных метастазах в сравнении с локорегионарным рецидивом (41 % против 26 % соответственно). При этом не выявлено влияния различий в рецепторном статусе на показатели выживаемости

[3]. Тем не менее, в исследовании M.V. Dieci и соавт. утрата экспрессии ГР коррелировала с низкими показателями выживаемости [4].

По данным исследований, низкий уровень экспрессии HER2 (HER2-low) выявлялся у 45–55 % больных РМЖ, однако эти данные учитывали разные критерии оценки маркера HER2 [5–7]. После введения в 2020 г. понятия РМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 (HER2-low) в нескольких исследованиях было показано, что частота РМЖ с HER2-low статусом составляла от 31 % до 51 % [8–10]. Категория HER2-low включала опухоли с иммуногистохимической оценкой (ИГХ) 1+ или 2+ без амплификации HER2. Согласно этому определению, отрицательный статус HER2 включает только тех пациентов, у которых ИГХ оценка равна 0.

Несмотря на то, что представления о биологии опухолевого процесса при HER2-low РМЖ ограничены, очевидно, что этот подтип характеризуется гетерогенностью. Однако зачастую он представлен люминальными подтипами: люминальный А — 29,3–65,5 %; люминальный В — 22,8–50,5 %; HER2-положительный — 1,1–4,1 %; трижды негативный — 4,6–7,7 %) с более низким уровнем экспрессии Ki-67, меньшей частотой ответа на неоадьювантную ХТ (pCR 9,8–36,3 %) [11]. В исследовании Denkert и соавт. показаны биологические различия HER2-low РМЖ против HER2-негативного РМЖ, ввиду различных клинико-патогистологических характеристик и меньшей чувствительности к НАХТ с более высокими показателями выживаемости при ГР-негативном РМЖ [12]. Однако в исследовании Tarantino и соавт. при изучении данных 5 235 пациентов с HER2 (0) РМЖ обна-

Материалы и методы

Исследование «Анализ клинических и молекулярно-генетических предикторов эффективности терапии при метастатическом раке молочной железы» выполнено в рамках научно-исследовательской работы кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и одобрено независимым этическим комитетом (НЭК), протокол № 107 от 28.01.2022. В исследование включались пациентки с метастатическим РМЖ, которым в любой линии назначалась моноклониотерапия эрибулином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнялось на парафиновых срезах автоматизированным методом на иммуногистостейнере с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена (clone SP1), рецепторам прогестерона (clone 1E2), HER2 (clone 4B5) и Ki-67 (clone SP6).

Статистический анализ выполнен с использованием статистических программ Med Calc version 20.218 и пакета IBM SPSS statistics version 26. Количественные характеристики оценены описательными статистиками. В зависимости от вида распределения, результаты представлены как средневыворочное значение или как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). В случае отсутствия нормальности распределения признака применен сравнительный метод непараметрического анализа (U-критерий Mann-Whitney). С помощью анализа таблиц сопряженности проведена оценка связи номинальных величин — исходов от факторов риска. В данных случаях статистическая достоверность корреляции изучалась с использованием критерия χ^2 (Кси-квадрат). Значимость различий указана при $p < 0,05$. С целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) иммуногистохимических маркеров выполнен ROC-анализ. Для оценки значимости влияния клинических и морфологических параметров на время без прогрессирования вы-

полнены однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (Proportional hazard regression model) методом пошагового включения Вальда. Для анализа времени без прогрессирования (ВБП) построены кривые Каплана-Майера, оценка достоверности различий между сравниваемыми группами оценена по методу Log-Rank test.

Результаты

Исследуемую когорту больных составила 61 женщина (100 %). Возраст пациентов варьировал от 23 до 85 лет, медиана возраста составила 58 лет [52, 25–66]. У 4 пациенток был выявлен первично-множественный рак обеих молочных желез, в связи с чем проведен анализ 65 образцов первичной опухоли. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование представлены в табл. 1.

Выполнена сравнительная оценка экспрессии рецепторов ЭР, ПР и HER2 в структуре первичной опухоли ($n = 65$) и в структуре метастаза ($n = 36$). Медиана экспрессии ЭР в первичной опухоли составила 50,00 %, в метастазе — 60,00 %. Медиана уровня экспрессии ПР составила как в первичной опухоли 0,00 % [0,00–32,50], так и в метастазе 0,00 % [0,00–3,00]. Медиана пролиферативной активности — уровень Ki-67 — в первичной опухоли составила 30,00 % [20,00–45,00], в метастазе — 47,50 % [20,00–70,00].

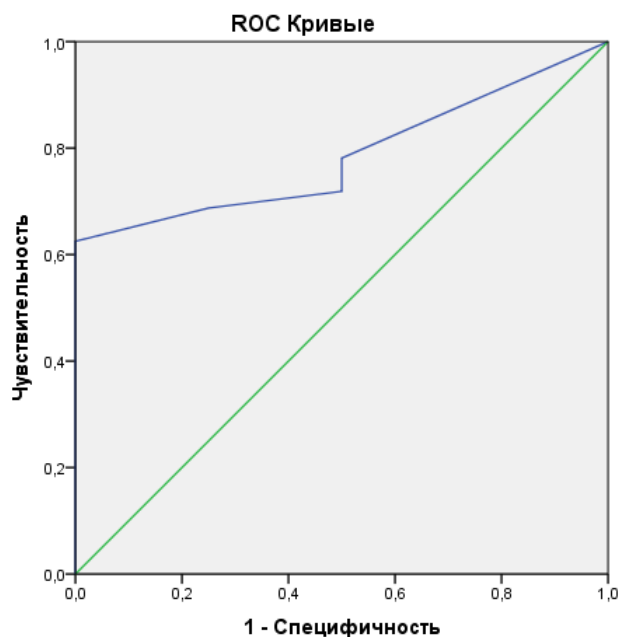
Таблица 2. Оценка влияния ИГХ профиля первичной опухоли и метастаза на риск прогрессирования на МХТ эрибулином при мРМЖ (результаты ROC-анализа)

Показатель	Площадь под кривой (AUC) (95 % ДИ)	p-value	Порог отсечения (cut-off)	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %
ЭР					
первичная опухоль	0,520±0,105 (0,392-0,645)	0,8518	>90	34,48	85,71
метастаз	0,762±0,092 (0,586-0,891)	0,0044	>50	63,33	100,00
ПР					
первичная опухоль	0,532±0,122 (0,404-0,657)	0,7930	>70	13,79	71,43
метастаз	0,516±0,121 (0,342-0,688)	0,8944	>20	16,13	100,00
HER2					
первичная опухоль	0,594±0,105 (0,465-0,714)	0,3723	0	75,86	42,86
метастаз	0,750±0,144 (0,578-0,879)	0,0833	0	100,00	50,00
Ki-67					
первичная опухоль	0,529±0,141 (0,400-0,655)	0,8380	>20	61,40	57,14
метастаз	0,516±0,145 (0,342-0,688)	0,9116	>60	32,26	100,00
количество линий терапии до МХТ эрибулином					
количество линий терапии до МХТ эрибулином	0,584±0,111 (0,455-0,705)	0,4509	>1	70,69	42,86

В представленной когорте пациентов в первичной опухоли HER2 low-статус выявлялся значительно реже (23,08 %), чем отсутствующий (44,62 %) ($p = 0,0095$) и был сопоставим с частотой выявления HER2 (3+) статуса (32,30 %) ($p = 0,2401$). В метастазе частота HER2 low-статуса составила 38,89 %, регистрировалась значительно чаще, HER2 (3+) статус (5,55 %) ($p = 0,0007$) и была сопоставима с HER2 (0) статусом (55,56 %) ($p = 0,1566$). При сравнении частоты выявления HER2 (0) и HER2 low-статуса в первичной опухоли и в метастазе значимых различий выявлено не было ($p = 0,0926$). Однако позитивный (HER2 3+) статус регистрировался в метастазе значительно реже — 32,30 % против 5,55 % ($p = 0,0021$).

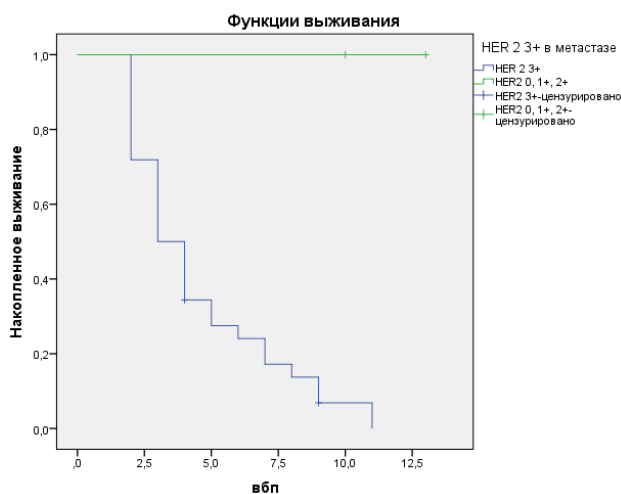
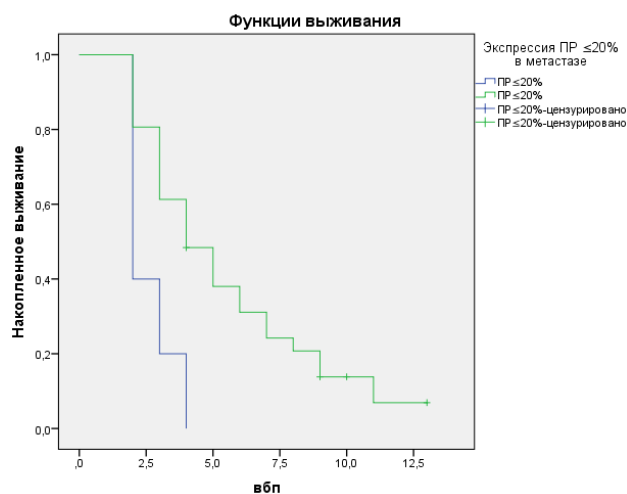
На следующем этапе нашего исследования выполнен ROC-анализ с целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) иммуногистохимических маркеров у больных РМЖ, получающих МХТ эрибулином. Кроме того, произведена оценка влияния количества предшествующих линий терапии на время без прогрессирования (ВБП) при МХТ эрибулином. Уровень экспрессии ЭР более 50 % в метастазе обладает свойствами хорошей модели в качестве прогностического маркера, влияющего на прогрессирование на фоне МХТ эрибулином (AUC 0,762 ± 0,092, ДИ (0,586-0,891), $p > 0,05$). Уровень экспрессии HER2 (0) в метастазе также является близким к статистической значимости прогностическим маркером (0,750 ± 0,144, 95 % ДИ (0,578-0,879), $p = 0,0833$). Оценка влияния уровней экспрессии маркеров на ВБП при

МХТ эрибулином больных РМЖ представлена в табл. 2. Характеристические кривые наиболее подходящих прогностических моделей для ВБП по экспрессии ЭР более 50 % (чувствительность = 63,33 %, специфичность = 100 %) и экспрессии HER2 (0) в метастазе (чувствительность = 50 %, специфичность = 100 %) представлены на рис. 1.



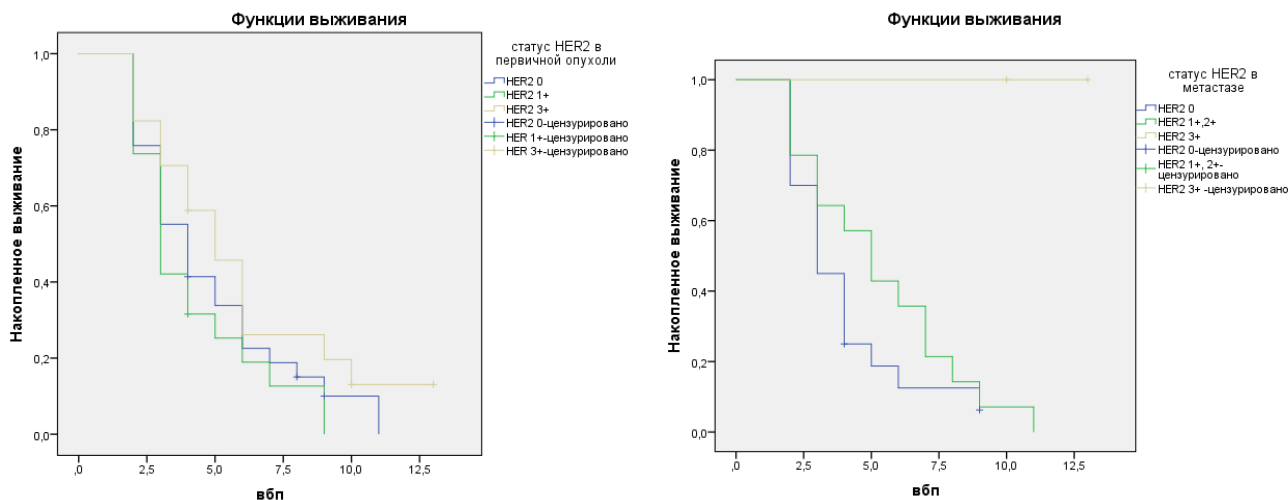
Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 1. Характеристические (ROC) кривые моделей экспрессии ЭР более 50 % (Se = 63,33 %, Sp = 100 %) и экспрессии HER2 (0) в метастазе (Se = 50 %, Sp = 100 %), влияющих на прогрессирование при терапии эрибулином



ПР			
метастаз:			
20	5,0 (95 % ДИ 3,0-6,0)	0,14	
> 20	3,0 (95 % ДИ 1,0-4,0)	(95 % ДИ 0,03-0,72)	0,0182
HER2			
метастаз:			
3+	не достигнута		
0,1+,2+	4,0 (95 % ДИ 3,0-14,0)	-	0,0128

Рис. 2. А. — кривые Каплана-Майера времени без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии ПР (ПР ≤ 20 %, ПР > 20 %) в метастатическом очаге; Б — кривые Каплана-Майера времени без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии HER2 в метастатическом очаге (0,1+2+ или 3+)



Показатель	Медиана (мес.) (95 % ДИ)	Отношение риска (HR) (95 % ДИ)	Log-rank test p-value
HER2			
первичная опухоль:			
3+	5,0 (95 % ДИ 2,0-6,0)	0,60 (95 % ДИ 0,30-1,22)	0,2644
1+ 2+	3,0 (95 % ДИ 2,0-14,0)	0,75 (95 % ДИ 0,39-1,44)	
0	4,0 (95 % ДИ 2,0-6,0)	0,80 (95 % ДИ 0,44-1,47)	
метастаз:			
3+	не достигнута	-	0,0359
1+ 2+	5,0 (95 % ДИ 2,0-11,0)	0,81	
0	3,0 (95 % ДИ 2,0-14,0)	(95 % ДИ 0,39-1,71)	

Рис. 3. А — кривые Каплана-Майера времени без прогрессирования на МХТ эрибулином в зависимости уровня экспрессии HER2 в первичной опухоли, Б — кривые Каплана-Майера времени без прогрессирования на МХТ эрибулином в зависимости уровня экспрессии HER2 в метастазе

На следующем этапе исследования нами проведен однофакторный регрессионный анализ с целью выявления возможного влияния рассматриваемых факторов на показатель ВБП на МХТ эрибулином. Уровень экспрессии ЭР в метастазе и в первичной опухоли, индекс пролиферативной активности (Ki-67), линия назначения препарата не оказывали влияние на эффективность МХТ эрибулином ($p > 0,05$). Показано, что статистически значимо увеличивает ВБП экспрессия ПР $\leq 20\%$ ($p = 0,0182$, ОР 0,14 (95 % ДИ 0,03–0,72) и HER2 3+ статус ($p = 0,0128$) в метастазе (рис. 2).

Произведена попытка оценки влияния на ВБП именно low-статуса экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастазе, оцениваемые как 1+ или 2+ при проведении стандартного ИГХ-исследования в отсутствии амплификации гена (по ISH-исследованию). Уровень экспрессии HER2 в первичной опухоли не влиял на ВБП ($p = 0,2644$, log-rank test). Однако более высокий уровень экспрессии HER2 в метастазе статистически значимо увеличивал ВБП. Медиана при HER2 3+ не достигнута, при HER2low (1+2+) составила 5 мес. и при HER2-0 — 3 мес., $p = 0,0359$, log-rank test). ВБП оценено по методу Каплана-Майера в зависимости от уровня экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастазе. Данные представлены на рис. 3.

Кроме того, нами произведена оценка влияния количества предшествующих линий МХТ эрибу-

лином на время без прогрессирования больных мРМЖ: 1-2 линия МХТ эрибулин против 3-х и последующих линий МХТ эрибулином. Медианы ВБП в случае проведения 1-2 линий МХТ и 3 линий МХТ составили 4 мес. и 3 мес. соответственно, что было статистически не значимо (ОР 0,78, 95 % ДИ (0,43–1,45), $p = 0,4409$, log-rank test).

На следующем этапе исследования нами проведен многофакторный анализ, в котором проанализировано истинное влияние тех факторов, которые по результатам однофакторного анализа показали свою потенциальную значимость в возможном влиянии на ВБП больных на МХТ эрибулином. В модель, оценивающую влияние рассматриваемых факторов на показатель ВБП у больных мРМЖ, получающих МХТ эрибулином, были включены следующие показатели:

- 1) уровень экспрессии ЭР в первичной опухоли ($> 90\%$);
- 2) уровень экспрессии ЭР в метастазе ($> 50\%$);
- 3) уровень экспрессии ПР в метастазе ($> 20\%$);
- 4) негативный и низкий уровень экспрессии HER2 в метастазе (0, 1+).

В целом, построенная модель обладала статистической значимостью: $p = 0,0289$, качество построенной модели было средним: $AUC = 0,614 \pm 0,092$ (95 % ДИ 0,510–0,719).

Таблица 3. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска прогрессирования на МХТ эрибулином у больных мРМЖ

Показатель	Отношение риска (HR)	95 % ДИ	p-value (Cox)
Экспрессия ЭР в первичной опухоли > 90	0,9996	0,98-1,0095	0,9369
Экспрессия ЭР в метастазе > 50	1,0009	0,99-1,0119	0,8735
Экспрессия ПР в метастазе > 20	1,0092	0,99-1,0250	0,2479
Экспрессия HER2/neu в метастазе 0,1+	0,0102	3,3x10 ⁻⁷⁷ -3,14x10 ⁷²	0,9582

Однако ни один из факторов нельзя назвать истинным независимым фактором, характеризующим течение заболевания на фоне МХТ эрибулином. Результаты многофакторного анализа, оценивающего влияние иммуногистохимических маркеров опухоли на ВБП при МХТ эрибулином, проведенного путем построения модели пропорциональных рисков Кокса, представлены в табл. 3.

Обсуждение

Рак молочной железы — особая нозологическая форма, для которой экспрессия различных маркеров играет значимую предиктивную и прогностическую роль [20, 21]. В представленном исследовании выявлены интересные данные в дискордантности уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге. Важным прогностическим фактором является более частое выявление в метастазе HER2-low-статуса, чем HER2 3+ статуса ($p = 0,0007$). Однако уровень экспрессии HER2 статистически значимо повышался в метастатическом очаге ($p = 0,0116$), что может свидетельствовать о клональной селекции как в процессе эволюции, так и после предшествующего лечения или влияния микроокружения предопухоловой ниши. Несмотря на отсутствие значимых различий в уровнях экспрессии ЭР, ПР и Ki-67 между первичной опухолью и метастазом, высокие уровни ЭР в первичной опухоли и в метастазе, а также высокий уровень ПР в метастатическом очаге прогнозируют прогрессирование на МХТ эрибулином. В то время как уровень экспрессии HER2 в первичной опухоли не влиял на ВБП, HER2 3+ статус в метастатическом очаге увеличивает ВБП на МХТ эрибулином. Влияние низкого уровня и отрицательной экспрессии HER2 на показатели эффективности МХТ эрибулином проанализировано по данным исследований 301 и 305, что продемонстрировано на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио в 2022 г. [18, 22, 23]. Выявлена тенденция к увеличению медианы ОВ при применении МХТ эрибулином по сравнению с ТВВ именно в подгруппе с HER2-low статусом (15,1

против 12,0 мес.; ОР 0,88; 95 % ДИ 0,70–1,12) и при HER2 (0) статусе (15,2 против 12,5 мес.; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,66–0,92). Медиана ВБП также была выше при применении МХТ эрибулином по сравнению с контрольной группой в когорте с HER2-low статусом (4,0 против 3,1 мес.; ОР 0,88; 95 % ДИ 0,68–1,14) и при HER2 (0) статусе (3,9 против 3,1 мес.; ОР 0,93; 95 % ДИ, 0,78–1,11) [22]. В исследовании 304 частота объективного ответа имела тенденцию к увеличению при назначении МХТ эрибулином в сравнении с винорельбином при HER2-low статусе против HER2-0 (34,8 % против 22,4 % и 24,5 % против 18,0 %) [23]. Тем не менее ни в одном указанном исследовании не проводился повторный анализ экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в метастатическом очаге и анализ влияния дискордантности рецепторного статуса на клиническую эффективность терапии. Более того, в нашем исследовании разработана прогностическая модель с учетом данных биопсии метастатического очага. Риск прогрессирования на МХТ эрибулином возрастает при комбинации следующих показателей: уровень экспрессии ЭР в первичной опухоли — > 90 %; уровень экспрессии ЭР в метастазе — > 50 %; уровень экспрессии ПР в метастазе — > 20 %; негативный и низкий уровень экспрессии HER2 в метастазе (0, 1+) (AUC = 0,614 ± 0,092 (95 % ДИ 0,510–0,719) $p = 0,0289$). Таким образом, описан люминальный А HER2-негативный статус, который является неблагоприятным суррогатным фенотипом метастатического очага для назначения МХТ эрибулином.

Заключение

Очевидно, что биопсия метастатического очага является важным фактором, способным изменить тактику и повысить эффективность лечения больных метастатическим раком молочной железы. Представленные данные продемонстрировали важную роль дискордантности экспрессии ЭР, ПР и HER2 между первичной опухолью и метастатическим очагом в риске прогрессирования на монокимиотерапии эрибулином. Безусловно, лимитирующим фактором исследования,

несмотря на полученные корреляции, явилось небольшое количество наблюдений. Тем не менее изучение характеристик метастатического очага не только определяет суррогатный подтип с возможностью подбора определённого класса препаратов в целом, но и открывает возможности персонализации назначения схемы химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Финансирование

Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Эйсай». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Участие авторов

Стукань А.И. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, интерпретация результатов, написание текста;

Мурашко Р.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания;

Кутукова С.И. — статистическая обработка полученных данных;

Горяинова А.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа;

Антипова В.В. — сбор данных для анализа.

ЛИТЕРАТУРА

- Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014;50:277–89. doi:10.1016/j.ejca.2013.10.004.
- Schrijver WA, Suijkerbuijk KP, van Gils CH, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:568–80. doi:10.1093/jnci/djx273.
- Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014;50:277–89. doi:10.1016/j.ejca.2013.10.004.
- Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol*. 2013;24:101–8. doi:10.1093/annonc/mds248.
- Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38:1951–62. doi:10.1200/jco.19.02488.
- Marchiò C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:123–135. doi:10.1016/j.semcancer.2020.02.016.
- Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: new opportunities and challenges. *Am J Clin Pathol*. 2022;157:328–36. doi:10.1093/ajcp/aaqab117.
- Agostinetti E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis. *Cancers*. 2021;13:2824. doi:10.3390/cancers13112824.
- 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;22:1151–61. doi:10.1016/s1470-2045(21)00301-6.
- Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: Incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol*. 2022;35:1075–82. doi:10.1038/s41379-022-01019-5.
- Zhang H, Peng Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-low breast cancer. *Cancers*. 2023;15:126. doi:10.3390/cancers15010126.
- 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;22:1151–61. doi:10.1016/s1470-2045(21)00301-6.
- Tarantino P, Jin Q, Tayob N, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8:1177–83. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2286.
- Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7:137. doi:10.1038/s41523-021-00343-4.
- Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, et al. 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.
- Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. HER2-low-positive breast cancer: Evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8:66. doi:10.1038/s41523-022-00434-w.
- Van den Ende NS, Smid M, Timmermans A, et al. HER2-low breast cancer shows a lower immune response compared to HER2-negative cases. *Sci Rep*. 2022;12:2974. doi:10.1038/s41598-022-16898-6.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914–923. doi:10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
- Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):594–601. doi:10.1200/JCO.2013.52.4892.
- Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю., и др. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака мо-

- лочной железы. Вопросы онкологии 2018;64(3):289-297 [Semiglazov VF, Krivorotko PV, Dashyan GA, Semiglazova Tyu, et al. Clinical and biological model for evaluation of the effectiveness of systemic therapy for breast cancer. Voprosy Onkologii 2018;64(3):289-297 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2018-64-3-289-297.
21. Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Богданов А.А., Семиглазов В.Ф., и др. Современные возможности клинического применения экспрессионного типирования опухолей молочной железы. Вопросы онкологии 2016;62(1):31-34 [Moiseenko FV, Volkov NM, Bogdanov AA, Semiglazov VF, et al. Current possibilities of clinical applications of breast tumors typing expression. Voprosy Onkologii 2016;62(1):31-34 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2016-62-1-31-34.
22. Twelves C, Kaufman P, Im S, et al. Efficacy of eribulin mesylate in HER2-low or HER2-0 metastatic breast cancer (MBC): results from an analysis of two phase III studies. Presented at 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. 2022. doi:10.1016/j.anonc.2022.03.200.
23. Kaufman PA, Twelves CJ, Awada AH, et al. 259P Efficacy of eribulin mesylate in HER2-low metastatic breast cancer (MBC): Results from three phase III studies. Annals of Oncology. 2022;33(7):S655-S656. doi:10.1016/j.anonc.2022.07.298.

Поступила в редакцию 25.06.2023

Прошла рецензирование 07.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

**Стукань Анастасия Игоревна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru.

Мурашко Роман Алексеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>.

Кутукова Светлана Игоревна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>.

Горяинова Алла Юрьевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>.

Антипова Виктория Валерьевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>.

**Stukan Anastasia Igorevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, email: jolie86@bk.ru.

Murashko Roman Alekseevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>.

Kutukova Svetlana Igorevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>.

Goryainova Alla Yurevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>.

Antipova Viktoria Valerevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>.