

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.62-74>
УДК: 615.618.19:576.52



Рак грудної залози з низьким статусом HER2/neu. Нові можливості та виклики

Верьовкіна Н.О., ORCID: 0000-0002-6687-4494, e-mail: 15a78nataliia@gmail.com
Лялькін С.А., ORCID: 0000-0002-7630-4129, e-mail: slyalkin@yahoo.com
Сивак Л.А., ORCID: 0000-0003-2261-6482, e-mail: lasyvak@gmail.com

Національний інститут раку
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

Her2low breast cancer. New opportunities and challenges

Verovkina N.O., ORCID: 0000-0002-6687-4494, e-mail: 15a78nataliia@gmail.com
Lyalkin S.A., ORCID: 0000-0002-7630-4129, e-mail: slyalkin@yahoo.com
Syvak L.A., ORCID: 0000-0003-2261-6482, e-mail: lasyvak@gmail.com

National Cancer Institute
Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

рак грудної залози, рецептор Her2neu, рак грудної залози з низьким статусом Her2neu, моноклональні антитіла, кон'юганти моноклонального антитіла з цитостатиком.

Для кореспонденції:

Верьовкіна Наталія Олегівна
Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, науково-дослідне відділення хіміотерапії солідних пухлин;
вул. Ю. Здановської, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: 15a78nataliia@gmail.com

© Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А.,
Сивак Л.А., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Рак грудної залози (РГЗ) є надзвичайно розповсюдженою онкологічною патологією. У розвинених країнах РГЗ уражує майже кожну восьму жінку і посідає перше місце у захворюваності пацієнок на злоякісні пухлини. Успіхи терапії РГЗ швидше за все пов'язані з ефективністю стратегії впливу на типові для РГЗ мішені, такі як рецептори естрогенів та прогестерону, онкопротеїн HER2/neu. Впровадження в рутинну клінічну практику новітніх досягнень фундаментальної науки дозволить покращити прогноз пацієнок з РГЗ як на ранніх стадіях, так і при метастатичному захворюванні.

Мета роботи – розглянути поточні джерела літератури, які висвітлюють біологічну та клінічну доцільність розширення молекулярно-генетичної класифікації РГЗ з метою виділення додаткових клінічно значущих підтипів раку грудної залози з особливим акцентом на HER2-низькопозитивних пухлинах.

Матеріали та методи. Пошук літератури було здійснено ручним методом за ключовими словами (рак грудної залози, HER2-низькопозитивний рак грудної залози), а також розглянуто джерела літератури з доказових баз даних PubMed, Web of Science. Брали до уваги дані метааналізів, рандомізованих досліджень, систематичні огляди, когортні дослідження та дані фундаментальних робіт. Всього було опрацьовано 41 джерело літератури. Перевага була віддана джерелам, опублікованим за останні 10 років.

Результати та їх обговорення. Рак грудної залози являє собою гетерогенне захворювання. Приблизно 15–20% пухлин грудної залози притаманна гіперекспресія рецептора HER2, найчастіше за рахунок ампліфікації гена ERBB2. Враховуючи, що ген ERBB2 є надзвичайно потужним протоонкогеном, пухлини з таким фенотипом характеризуються агресивним перебігом та поганим прогнозом. Розробка та впровадження в клінічну практику таргетних препаратів, направлених на блокаду HER2-рецепторів, починаючи з моноклональних антитіл – трастузумабу, а пізніше – пертузумабу, інгібіторів тирозинкінази (лапатиніб, нератиніб, тукатиніб) та нового класу протипухлинних препаратів – кон'югатів моноклонального антитіла з цитостатиком (трастузумаб емтазин, трастузумаб дерукстекан, трастузумаб дуокармазин) змінили перебіг та прогноз пацієнтів з HER2 позитивним РГЗ.

Результати більш сучасних клінічних досліджень демонструють клінічну ефективність нових протипухлинних засобів, таких як кон'юганти моноклонального антитіла HER2 з цитостатиком (трастузумаб дерукстекан, трастузумаб дуокармазин) не тільки у хворих на HER2-позитивний РГЗ, а і у частини пацієнтів з метастатичним раком грудної залози з низькою експресією HER2. Для визначення хворих, які потенційно отримають користь від призначення нових таргетних препаратів серед пацієнтів з HER2-негативним раком грудної залози, було запропоновано нову концепцію раку грудної залози з низьким статусом HER2/neu, яка використовується для відбору пацієнтів в сучасні клінічні дослідження, а в недалекому майбутньому використовуватиметься в рутинній клінічній практиці.

Висновки. Існуючі на сьогодні наукові дані підтверджують біологічну та клінічну доцільність розширення молекулярно-генетичної класифікації РГЗ з метою виділення додаткових клінічно значущих підтипів раку грудної залози з особливим акцентом на HER2-низькопозитивних пухлинах. Розробка нового класу проти-

пухлинних засобів, а саме кон'югатів моноклонального антитіла HER2 з цитостатиком (трастузумаб дерукстекан, трастузумаб дуокармазин) надає нові терапевтичні можливості для пацієнтів з РГЗ, а також пацієнтам з іншими типами злоякісних пухлин.

Для цитування:

Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А., Сивак Л.А. Рак грудної залози з низьким статусом HER2/neu. Нові можливості та виклики. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 4. С. 62–74. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.62-74>

Key words:

breast cancer, HER2/neu receptor, HER2/neu-low breast cancer, monoclonal antibodies, conjugates of a monoclonal antibody with a cytostatic drug.

For correspondence:

Verovkina Nataliia Olehivna
National Cancer Institute, Research Unit
of Chemotherapy of Solid Tumors;
33/43, Y. Zdanovska Str., Kyiv, Ukraine,
03022;
e-mail: 15a78nataliia@gmail.com

© Verovkina N.O., Lyalkin S.A.,
Syvak L.A., 2022

ABSTRACT

Background. Breast cancer is an increasingly prevalent cancer pathology. In developed countries, breast cancer hits almost every eighth woman and ranks first in the incidence of patients with malignant tumors. The success of breast cancer therapy is apparently connected with the effectiveness of a strategy of impact on typical breast cancer targets, such as estrogen and progesterone receptors, HER2/neu oncoprotein. Implementation of modern achievements of fundamental science into routine clinical practice will allow the prognosis of patients with breast cancer at both earlier and later stages (in cases of the metastatic lesion) to be improved.

Purpose. To review modern literature sources that cover biological and clinical relevance of expanding molecular genetic classification of breast cancer for the purpose of singling out additional clinically significant breast cancer subtypes with special emphasis on HER2-low-positive tumors.

Materials and methods. The literature search was performed manually by the keywords (breast cancer, HER2-low-positive breast cancer), and also literature sources from evidential databases PubMed, and Web of Science were reviewed. The data from meta-analyses, randomized trials, systematic reviews, cohort trials, and the data of fundamental works were taken into consideration. 41 literature sources were analyzed in total. We opted for the sources which were published over the last ten years.

Results. Breast cancer is a heterogeneous disease. Overexpression of the HER2 receptor is peculiar to 15–20% of breast tumors, usually due to amplification of the ERBB2 gene. Taking into account that the ERBB2 gene is a very powerful proto-oncogene, tumors with such phenotype are characterized by aggressive course and unfavorable prognosis. Starting from the 1990s, the development of target drugs aimed at the blockade of HER2 receptors beginning from monoclonal antibodies – trastuzumab, later – pertuzumab, tyrosine kinase inhibitors (lapatinib, neratinib, tucatinib) and the new class of antitumor drugs – conjugates of a monoclonal antibody with a cytostatic drug (trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, trastuzumab duocarmazine) and their implementation into clinical practice changed the course and the prognosis of the patients with HER2-positive breast cancer.

In opposition to earlier clinical trials, the results of the more modern ones demonstrate the clinical effectiveness of new antitumor drugs such as conjugates of HER2 monoclonal antibody with a cytostatic drug (trastuzumab deruxtecan, trastuzumab duokarmazine) not only in patients with HER2-positive breast cancer but also in some patients with metastatic breast cancer with low HER2 expression. In order to determine the patients who may potentially benefit from the new target drugs among the patients with HER2-negative breast cancer, a new concept of HER2/neu-low breast cancer has been suggested, which is used for the selection of patients in modern clinical trials, and in the measurable future it will be used in routine clinical practice.

Conclusions. Today's scientific data confirm biological and clinical relevance of expanding molecular genetic classification of breast cancer for the purpose of singling out additional clinically significant breast cancer subtypes with special emphasis on HER2-low-positive tumors. The development of a new class of antitumor drugs, namely conjugates of HER2 monoclonal antibody with a cytostatic drug (trastuzumab deruxtecan, trastuzumab duokarmazine) gives new therapeutic possibilities for patients with breast cancer, and also for patients with other types of malignant tumors.

For citation:

Verovkina NO, Lyalkin SA, Syvak LA. HER2/neu-low breast cancer. New opportunities and challenges. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(4):62–74. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.62-74>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України «Покращення результатів консервативного лікування хворих на рак грудної залози з низьким або негативним статусом HER2/neu

Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the complex research work of National Cancer Institute which is «Improvement of the results of the conservative treatment of patients with HER2/neu-low or HER2/neu-negative breast cancer based on the optimization and individualization of thera-

на основі оптимізації та індивідуалізації методів терапії», номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН.03.19, прикладна, термін виконання: 2023–2025 рр., керівник – завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Л.А. Сивак.

py methods», state registration number: 0118U001712, code: NAMS.03.19, applied, period for performance: 2023–2025, led by the Head of the Research Unit of Chemotherapy of Solid Tumors National Cancer Institute Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor L.A. Syvak.

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) є надзвичайно розповсюдженою онкологічною патологією. У розвинених країнах РГЗ уражує майже кожну восьму жінку і посідає перші місця у захворюваності на злоякісні пухлини. За даними Національного канцер-реєстру України щорічний приріст цієї патології перевищує 2%. Так, у 2019 р. зареєстровано 14855 нових випадків захворювання, а загальна кількість померлих від РГЗ жінок становила 5472. Серед причин смерті жінок питома вага РГЗ найбільша і складає 20%. Незважаючи на зростання захворюваності, смертність від РГЗ в деяких країнах знижується, особливо серед осіб молодого та середнього віку. Так, за даними статистичної бази SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Національного інституту раку (США), 5-річна виживаність при локалізованих формах РГЗ складає 83,4–98,4%, а при метастатичних – 23,3% [N. Howlader, F. Noone, M. Krapcho et al. (2013) SEER cancer statistics review]. Такі результати перш за все спираються на досягнення системної терапії РГЗ. Успіхи терапії РГЗ швидше за все пов'язані з ефективністю стратегії впливу на типові для РГЗ мішені, такі як рецептори естрогенів та прогестерону, онкопротеїн HER2/neu. Впровадження в рутинну клінічну практику новітніх досягнень фундаментальної науки дозволить покращити прогноз пацієнток з РГЗ як на ранніх стадіях, так і при метастатичному захворюванні.

Мета роботи – розглянути поточні джерела літератури, які висвітлюють біологічну та клінічну доцільність розширення молекулярно-генетичної класифікації РГЗ з метою виділення додаткових клінічно значущих підтипів раку грудної залози з особливим акцентом на HER2-низькопозитивних пухлинах.

INTRODUCTION

Breast cancer is an increasingly prevalent cancer pathology. In developed countries, breast cancer hits almost every eighth woman and ranks first in the incidence of patients with malignant tumors. According to the data of the National Cancer Registry of Ukraine, the annual increase in this pathology exceeds 2%. Indeed, in 2019, 14855 new cases of this disease were registered, and the total number of women who died of breast cancer was 5472. Among the causes of female mortality, the share of breast cancer is the highest – 20%. Despite the increase in disease incidence, breast cancer mortality is decreasing in a range of counties, especially among individuals of young and middle age. Indeed, according to the data of SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) statistical base of the National Cancer Institute (USA), 5-year survival in localized forms of breast cancer is 83,4–98,4%, and in metastatic ones – 23,3%. [N. Howlader, F. Noone, M. Krapcho, et al. (2013) SEER cancer statistics review]. Such results have been most definitely achieved due to the development of systematic therapy for breast cancer. The success of breast cancer therapy is apparently connected with the effectiveness of a strategy of impact on typical breast cancer targets, such as estrogen and progesterone receptors, HER2/neu oncoprotein. Implementation of modern achievements of fundamental science into routine clinical practice will allow the prognosis of patients with breast cancer at both earlier and later stages (in cases of the metastatic lesion) to be improved.

Purpose – to review modern literature sources that cover biological and clinical relevance of expanding molecular genetic classification of breast cancer for the purpose of singling out additional clinically significant breast cancer subtypes with special emphasis on HER2-low-positive tumors.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пошук літератури було здійснено ручним методом за ключовими словами (рак грудної залози, HER2-низькопозитивний рак грудної залози), а також розглянуто джерела літератури з доказових баз даних PubMed, Web of Science. Брали до уваги дані мета-аналізів, рандомізованих досліджень, систематичні огляди, когортні дослідження та дані фундаментальних робіт. Всього було опрацьовано 41 джерело літератури. Перевага була віддана джерелам, опублікованим за останні 10 років.

MATERIALS AND METHODS

The literature search was performed manually by the keywords (breast cancer, HER2-low-positive breast cancer), and also literature sources from evidential databases PubMed, and Web of Science were reviewed. The data from meta-analyses, randomized trials, systematic reviews, cohort trials, and the data of fundamental works were taken into consideration. 41 literature sources were analyzed in total. We opted for the sources which were published over the last ten years.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відкритий у 80-х роках минулого століття рецептор епідермального фактора росту-2 (HER2/neu) являє собою білковий трансмембранний рецептор тирозин-

RESULTS AND DISCUSSION

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu), which was discovered in the 1980s, is a protein transmembrane receptor of tyrosin kinase with a molecular

кінази з молекулярною масою 185-kDa, який належить до сімейства рецепторів епідермального фактора росту (EGFR або HER) [1, 3]. Ген, який кодує рецептор епідермального фактора росту HER2/neu, також відомий як c-ERBB-2, розташований на короткому плечі 17 хромосоми (17q) [4]. Сімейство ERBB трансмембранних рецепторів тирозинкінази складається з чотирьох рецепторів епідермального фактора росту EGFR (ERBB1 або HER1), HER2 (ERBB2), HER3 (ERBB3) та HER4 (ERBB4). Ці білки мають вирішальне значення у розвитку нормальних клітин, але при порушенні регуляторних механізмів можуть сприяти проліферації та неконтрольованому виживанню клітин, що призводить до малигнізації та розвитку злоякісної пухлини [5].

Фізіологічною функцією ERBB рецепторів та їх лігандів є опосередкування міжклітинних взаємодій в органогенезі під час внутрішньоутробного розвитку, а також в дорослому віці [8]. Під час ембріонального розвитку ERBB (HER) рецептори та їх ліганди відіграють роль у формуванні серцево-судинної системи, а саме міокарда, ендокарда та внутрішньосерцевих перетинків. Також доведена роль сигнального шляху ERBB у формуванні олігодендроцитів у центральній нервовій системі, шваннівських клітин периферичних нервів, а також у функціонуванні нейроном'язових синапсів. Морфогенез епітеліальних органів контролюється великою кількістю біологічно активних поліпептидних субстанцій, в тому числі лігандів ERBB рецепторів, джерелом яких є мезенхімальні клітини навколишньої стромы. Рецептори епідермального фактора росту HER1, HER2, HER3 та HER4 представлені майже у всіх шарах епітелію [6].

У постембріональному періоді нормальною функцією сімейства ERBB рецепторів та їх лігандів є забезпечення міжклітинних взаємодій. Базолатеральне розташування рецепторів сімейства ERBB на мембрані епітеліальних клітин забезпечує передачу міжклітинних сигналів, факторів росту до епітелію від мезенхімальних клітин оточуючої стромы, які є джерелом значної кількості біологічно активних речовин, включно з нейрорегулінами, що зв'язуються з цими рецепторами [8]. Яскравим прикладом дії нейрорегулінів у взаємодії клітин сполучно-тканинної стромы з епітелієм є грудна залоза. Грудна залоза – це один із небагатьох органів, у яких основний морфогенез відбувається після народження. Під час статевого дозрівання відбувається розгалуження та подовження залозистої тканини, що призводить до утворення протокового дерева. Друга фаза дозрівання – утворення лобулярно-альвеолярних структур відбувається під час вагітності. Аналіз культури органів грудної залози миші свідчить про те, що нейрорегуліни, пік експресії яких припадає на вагітність, у взаємодії з сигнальним шляхом ERBB, регулюють другу фазу морфогенезу грудної залози шляхом стимуляції росту лобулярно-альвеолярних структур грудної залози та синтезу молока [6].

Нормальні епітеліальні клітини грудної залози мають одну копію гена HER2 на кожній хромосомі 17 і експресують приблизно 20000 молекул рецептора на клітину. Коли ген ERBB2 гіперекспресується/ампліфікується, кількість молекул рецептора HER2 на поверхні клітини значно збільшується і становить понад 2000000 молекул на клітину [4]. Гіперекспресований HER2 рецептор буде стимулювати свою внутрішню кіназу активність після димеризації, що призведе до

weight of 185-kDa which falls into the family of human epidermal growth factor receptors (EGFR or HER) [1, 3]. The gene which codes HER2/neu, also known as c-ERBB-2, is located on the short arm of the 17th chromosome (17q) [4]. ERBB transmembrane receptors family consists of four human epidermal growth factor receptors: EGFR (ERBB1 or HER1), HER2 (ERBB2), HER3 (ERBB3), and HER4 (ERBB4). These proteins are of crucial importance for the development of normal cells, but in case of disruption of regulatory mechanisms, they can contribute to proliferation and uncontrolled cell survival which lead to malignization and development of a malignant tumor [5].

The physiological function of ERBB receptors and their ligands is the mediation of cell-cell interactions in organogenesis during intrauterine development, and also in the adult age [8]. During embryonic development, ERBB (HER) receptors and their ligands play role in forming the cardiovascular system, namely the myocardium, the endocardium, and the intracardiac membranes. Also, the role of the ERBB signal pathway in forming oligodendrocytes in the central nervous system and Schwann cells of peripheral nerves was proven. It is also involved in the functioning of neuromuscular synapsis. Morphogenesis of epithelial organs is controlled by a large number of biologically active polypeptide substances, including ligands of ERBB receptors the source of which is mesenchymal cells of the surrounding stroma. HER1, HER2, HER3, and HER4 epidermal growth factor receptors are present almost in every epithelium layer [6].

In the postembryonic period, maintenance of cell-cell interactions is a normal function of the ERBB receptors family and their ligands. The basolateral position of the ERBB receptors family on the membrane of the epithelial cells provides transmission of intercellular signals, and growth factors to the epithelium from mesenchymal cells of the surrounding stroma which are the source of a significant number of biologically active agents, including neuregulins which bind to these receptors [8]. The perfect example of neuregulin activity in the cooperation of the cells of connective tissue stroma with the epithelium is a breast. The breast is one of the few organs in which the main morphogenesis occurs after birth. During sexual maturing, branching and extension of the glandular tissue occurs, which leads to the formation of the ductal tree. The second phase of maturing – formation of the lobular-alveolar structures occurs during pregnancy. The analysis of the thoracic organ culture of a mouse shows that neuregulins, the expression peak of which occurs during pregnancy, regulate the second phase of breast morphogenesis in cooperation with the ERBB signal pathway by stimulating the growth of lobular-alveolar structures of the breast and synthesis of milk [6].

Normal epithelial breast cells have one copy of the HER2 gene on every 17th chromosome and express about 20000 receptor molecules on the cell surface. When ERBB2 overexpresses/amplifies, the number of molecules of the HER2 receptor on the cell surface significantly increases and is over 2000000 molecules per cell [4]. Overexpressed HER2 receptor will stimulate its internal kinase activity after dimerization which will result in the activation of intracellular signaling cascades that eventually initiate cell proliferation, survival, angiogenesis, and invasion. A substantial amount of fundamental

активації внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, які врешті-решт запускають клітинну проліферацію, виживання, ангіогенез та інвазію. Значна кількість фундаментальних та клінічних наукових досліджень присвячена вивченню сигнального шляху ERBB та його ролі в канцерогенезі. Завдяки цим дослідженням встановлено, що взаємодії між білками сімейства ERBB на клітинній поверхні тісно взаємопов'язані, утворюючи складну сигнальну мережу, де жоден окремий учасник не функціонує ізольовано, а співпраця є правилом, а не винятком. Активація рецепторів сімейства ERBB відбувається шляхом утворення гомо- або гетеродимерів. Для членів сімейства ERBB рецепторів притаманний високий рівень структурної гомологічності як між позаклітинним лігандозв'язуючим доменом, так і між трансмембранною спіраллю та цитоплазматичним доменом, який має ферментативну активність. Варто зазначити, що для HER2 рецептора специфічний ліганд на сьогодні невідомий, активація його відбувається шляхом конформації, яка нагадує стан, активований лігандом, і сприяє димеризації, а HER3 рецептор не має кінзної активності [7–9, 11].

За результатами сучасних фундаментальних досліджень встановлено, що рецептор ERBB2 є найкращим партнером для утворення лігандоіндукованих гетеродимерів. Робоча група на чолі з Mark Sliwkowski встановила, що найбільш активним є поєднання ERBB3 і ERBB2. Спільна експресія цих двох білків утворює високоафінний рецептор для нейрегулінів та інших ростових факторів [11, 12]. Складні та не до кінця вивчені взаємодії між ERBB (HER) рецепторами у присутності або відсутності позаклітинних лігандів призводять до активації низхідного сигнального каскаду, головним чином через PI3K/AKT, RAS/RAF/MEK/ERK, MAP-кіназні та JAK/STAT шляхи [4, 7–9]. На додачу, в межах гетеродимерів ERBB3–ERBB2 цитоплазматичний хвіст ERBB3 сильно активує сигнальний шлях PI3K–AKT, тоді як ERBB2 потужно передає сигнали через шляхи ERK та MAPK. Ця комбінація сигналів PI3K і ERK значно посилює проліферацію клітин і ухилення від апоптозу [11]. Така аберантна передача сигналів зазвичай спричинена мутаціями або ампліфікацією генів сімейства ERBB, що призводить до посилення гомо- або гетеродимеризації рецепторівта активації низхідного сигнального шляху тирозинкінази з наступною передачею мітогенного сигналу, набуттям клітиною ознак малігнізації та розвитку злоякісної пухлини [7, 9–11].

Рак грудної залози є гетерогенним захворюванням. Приблизно 15–20% пухлин грудної залози притаманна гіперекспресія рецептора HER2, найчастіше за рахунок ампліфікації гена ERBB2. Враховуючи, що ген ERBB2 є надзвичайно потужним протоонкогеном, пухлини з таким фенотипом характеризуються агресивним перебігом та поганим прогнозом [2, 3, 4, 8, 17]. З 90-х років минулого століття почалась розробка та впровадження в клінічну практику таргетних препаратів, направлених на блокаду HER2-рецепторів, спочатку з моноклональних антитіл – трастузумабу, а пізніше – пертузумабу, інгібіторів тирозинкінази (лапатиніб, нератиніб, тукатиніб) та нового класу протипухлинних препаратів – кон'югатів моноклонального антитіла з цитостатиком (трастузумаб емтазин, трастузумаб дерукстекан, трастузумаб дуокармазин) і вони в рази на крає змінили перебіг та прогноз пацієнтів з HER2 позитивним РГЗ.

Результати численних клінічних досліджень, які показали, що лише хворі з HER2-позитивним раком

and clinical research is dedicated to studying the ERBB signal pathway and its role in cancerogenesis. As a result of this research, it has been established that interactions between proteins of the ERBB family on the cell surface are tightly connected, forming an intricate signaling network, where every individual participant does not function independently, and cooperation is the rule, not the exception. The activation of ERBB family receptors occurs by the formation of homo- or heterodimers. A high level of structural homology between the extracellular ligand-binding domain, as well as between the transmembrane spiral and cytoplasmic domain, which has enzymatic activity, is peculiar to the members of the ERBB receptors family. It is worth noting that no HER2-specific ligand has been identified to this date; its activation occurs through conformation which resembles a ligand-activated condition and contributes to dimerization, and the HER3 receptor does not have kinase activity [7–9, 11].

Based on the results of modern fundamental studies it has been found that the ERBB2 receptor is the best partner for forming ligand-induced heterodimers. The work group headed by Mark Sliwkowski established that a combination of ERBB3 and ERBB2 is the most active. Mutual expression of these two proteins forms a high-affinity receptor for neuregulins and other growth factors [11, 12]. Intricate and not fully studied interactions between ERBB (HER) receptors in the presence or absence of extracellular ligands lead to the activation of a downstream signaling cascade, primarily through PI3K/AKT, RAS/RAF/MEK/ERK, MAP-kinase, and JAK/STAT pathways [4, 7–9]. In addition, within the ERBB3–ERBB2 heterodimers, the cytoplasmic tail of ERBB3 strongly activates the PI3K–AKT signal pathway, whereas ERBB2 powerfully transmits signals through ERK and MAPK pathways. This combination of PI3K and ERK signals significantly enhances cell proliferation and evasion of apoptosis [11]. Such aberrant signal transmission is usually caused by mutations or amplification of ERBB family genes, which leads to enhancement of homo- or heterodimerization of receptors and activation of the downstream signaling pathway of tyrosine kinase with the further transmission of mitogenic signal, acquisition of the signs of malignant transformation by the cell, and development of a malignant tumor [7, 9–11].

Breast cancer is a heterogeneous disease. Overexpression of the HER2 receptor is peculiar to 15–20% of breast tumors, usually due to amplification of the ERBB2 gene. Taking into account that the ERBB2 gene is a very powerful proto-oncogene, tumors with such phenotype are characterized by aggressive course and unfavorable prognosis [2, 3, 4, 8, 17]. Since the 1990s, the development of target drugs aimed at the blockade of HER2 receptors has begun – beginning from monoclonal antibodies – trastuzumab, later – pertuzumab, tyrosine kinase inhibitors (lapatinib, neratinib, tucatinib) and the new class of antitumor drugs – conjugates of a monoclonal antibody with a cytostatic drug (trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, trastuzumab duocarmazine) and they significantly changed for the better the course and the prognosis of the patients with HER2-positive breast cancer.

The results of numerous clinical studies, which showed that only patients with HER2-positive breast cancer benefit from adding trastuzumab to chemotherapy, promoted the use of dichotomic division for assessment of the HER2 status of the tumor (positive vs negative)

грудної залози, отримують користь від додавання трастузумабу до хіміотерапії, і сприяли використанню дихотомічного поділу для оцінки HER2 статусу пухлини (позитивний vs негативний) в якості біомаркера при плануванні терапії РГЗ [13–16]. На сьогоднішній день HER2-позитивний рак грудної залози, згідно з рекомендаціями Американської Спільноти Клінічних Онкологів (ASCO) та Коледжу Американських Патологів (CAP) визначається за допомогою методів імуногістохімії (ІГХ) та/або гібридизації *in situ*. Згідно цих настанов, пухлина грудної залози вважається HER2 позитивною у випадку, коли виявляється повне та інтенсивне периферичне забарвлення HER2 при ІГХ дослідженні у $\geq 10\%$ клітин (оцінка 3+) та/або ампліфікація гена зі співвідношенням HER2/CEP17 ≥ 2.0 та середньою кількістю копій гена HER2 (ERBB2) ≥ 4.0 сигналів на клітину визначених методом гібридизації *in situ* [17].

Результати більш сучасних клінічних досліджень демонструють клінічну ефективність нових протипухлинних засобів, таких як кон'юганти моноклонального антитіла HER2 з цитостатиком (трастузумаб дерукстеканом, трастузумаб дуокармазин) не тільки у хворих на HER2-позитивний РГЗ, а і у частини пацієнтів з метастатичним раком грудної залози з низькою експресією HER2 [20–22]. Для визначення хворих, які потенційно отримують користь від призначення нових таргетних препаратів серед пацієнтів з HER2-негативним раком грудної залози, було запропоновано нову концепцію раку грудної залози з низьким статусом HER2/neu, яка використовується для відбору пацієнтів в сучасні клінічні дослідження, а в недалекому майбутньому використовуватиметься в рутинній клінічній практиці. Більшість випадків РГЗ є HER2-негативними і являють собою гетерогенну групу пухлин, яка суттєво відрізняється як за рівнем експресії рецепторів естрогену та прогестерону, так і за рівнем експресії HER2 рецепторів. Певний рівень експресії HER2 рецептора виявляється у 60–70% пухлин грудної залози. Згідно з новою концепцією, пухлина відноситься до РГЗ з низьким статусом HER2/neu у тих випадках, коли виявляється повне помірне або слабке периферичне забарвлення HER2 при ІГХ дослідженні в $\geq 10\%$ клітин (оцінка 2+) та відсутня ампліфікація гена HER2, що визначена методом гібридизації *in situ*, або виявляється неповне слабке периферичне забарвлення HER2 при ІГХ дослідженні в $\geq 10\%$ клітин (оцінка 1+) та відсутня ампліфікація гена HER2 [23, 39, 40].

Трастузумаб та інші терапевтичні засоби, націлені на HER2, були схвалені Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) та Європейською Медичною Агенцією (EMA) для HER2-позитивних випадків РГЗ. Оскільки HER2-гіперекспресія притаманна лише 15–20% РГЗ, більшість пухлин грудної залози з нижчими рівнями експресії HER2 і відсутністю ампліфікації гена вважаються HER2-негативними не відповідають поточним критеріям для отримання традиційної HER2-таргетної терапії. Тому, протягом останнього десятиліття значний науковий та практичний інтерес становить питання, чи можуть пацієнти на РГЗ з помірним та низьким рівнем експресії HER2, серед яких є частина пацієнтів з надзвичайно поганим прогнозом, потенційно отримати користь від певної форми терапії, націленої на блокаду HER2 рецепторів.

Рак грудної залози з негативним статусом HER2/neu об'єднує в собі тричі негативний та люмінальний

as a biomarker in planning the therapy for breast cancer [13–16]. Currently, HER2-positive breast cancer, according to the recommendations of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and College of American Pathologists (CAP) is determined by the means of immunohistochemical methods and/or *in situ* hybridization. According to these guidelines, breast tumor is considered to be HER2-positive when complete and intensive peripheral staining of HER2 in immunohistochemical examination occurs in $\geq 10\%$ cells (3+) and/or gene amplification with the ratio of HER2/CEP17 ≥ 2.0 and the average number of HER2 (ERBB2) gene copies ≥ 4.0 signals per cell, determined by *in situ* hybridization method [17].

The results of the more modern clinical trials demonstrate the clinical effectiveness of new antitumor drugs such as conjugates of HER2 monoclonal antibody with a cytostatic drug (trastuzumab deruxtekan, trastuzumab duokarmazine) not only in patients with HER2-positive breast cancer but also in some patients with metastatic breast cancer with low HER2 expression [20–22]. In order to determine the patients who may potentially benefit from the new target drugs among the patients with HER2-negative breast cancer, a new concept of HER2/neu-low breast cancer has been suggested, which is used for the selection of patients in modern clinical trials, and in the measurable future it will be used in routine clinical practice. Most cases of breast cancer are HER2-negative and are a heterogenous group of tumors, and this group significantly differs in the expression level of estrogen and progesterone receptors, as well as in the expression level of HER2 receptors. A certain expression level of HER2 receptor is detected in 60–70% of breast tumors. According to the new concept, the tumor falls into the category of low HER2/neu breast cancer in cases when complete moderate or mild peripheral HER2 staining occurs in immunohistochemical examination in $\geq 10\%$ of the cells (2+) and no HER2 gene amplification is determined by *in situ* hybridization method, or partial mild peripheral HER2 staining in immunohistochemical examination in $\geq 10\%$ of the cells (1+) and there is no HER2 gene amplification [23, 39, 40].

Trastuzumab and other therapeutic drugs aimed at HER2 were approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Evaluation Agency (EMA) for HER2-positive cases of breast cancer. Since HER2 overexpression is peculiar to only 15–20% of breast cancer, most breast tumors with lower levels of HER2 expression and with no gene amplification are considered to be HER2-negative and do not meet the current criteria for receiving conventional HER2 target therapy. So, for the last decade, the following matter has been of significant research and practical interest: can patients with breast cancer with moderate or low HER2 expression level, among which there is a certain number of patients with extremely unfavorable prognosis, potentially benefit from some form of therapy aimed at the blockade of HER2 receptors?

HER2/neu-negative breast cancer encapsulates triple-negative and luminal molecular subtypes that are distinctly different in the expression level of HER2 receptors. Indeed, in the study by Onsum M.D. et al., it was demonstrated that immunohistochemical HER2 scores – 0, 1+, 2+, and 3+ are about 20000, 100000, 500000, and 2300000 receptors per cell respectively [19]. The current HER2 testing algorithm is able to distinguish fully negative tumors

молекулярні підтипи, які суттєво відрізняються за рівнем експресії HER2 рецепторів. Так, у дослідженні Onsum M.D. та співавторів, було продемонстровано, що імуногістохімічна оцінка HER2 статусу 0, 1+, 2+ і 3+ становить приблизно 20000, 100000, 500000 і 2300000 рецепторів на клітину відповідно [19]. Поточний алгоритм тестування на HER2 може відрізнити пухлини, які є повністю негативними (ІГХ 0) для HER2, від пухлин із низькою (ІГХ1+) або помірною експресією (ІГХ2+, FISH негативні). Однак відмінність статусу ІГХ0 від ІГХ1+ та ІГХ2+ FISH негативні на сьогодні не вважається клінічно значущою та немає практичного значення. Таким чином, немає чіткого розуміння, чи становлять пухлини з низьким рівнем експресії HER2, виявлені за допомогою сучасних імуногістохімічних методів, окремих підтип раку грудної залози з певними біологічними особливостями пухлини. Крім того, залишається відкритим питання, чи пов'язані ці групи з різними відповідями на хіміотерапію, гормонотерапію, таргетну терапію. Також важливим є питання визначення прогностичного та предиктивного значення ультранизької, низької та помірної експресії HER2 при терапії та з різною виживаністю пацієнтів як на ранніх стадіях раку грудної залози, так і при метастатичному процесі. Відповідь на ці питання має важливе значення для подальшого планування стратегій клінічних випробувань, включаючи варіанти виділення пухлини з низькою експресією HER2 в окрему групу, а також для створення більш точних діагностичних алгоритмів для тестування статусу HER2.

Одним з найбільш важливих та ґрунтовних досліджень, присвячених клінічним, патоморфологічним та молекулярно генетичним характеристикам РГЗ з низьким статусом HER2/neu є ретроспективне дослідження, яке було сумісно проведене італійською та іспанською групами з вивчення раку грудної залози. Дослідники проаналізували 3689 випадків HER2-негативного раку грудної залози. Загалом серед досліджених пухлин 1486 (40,3%) пацієнтів мали пухлини HER2-0, 1489 (40,4%) – мали HER2 1+ пухлини та 714 (19,3%) хворих мали пухлини HER2 2+статусом. Серед включених в аналіз хворих 2962 (80,8%) пацієнтки мали люмінальний А та Б підтипи, а 706 (19,2%) – тричленегативний РГЗ (ТНРГЗ). Пухлини з низьким рівнем HER2 частіше виявляли при гормонозалежному, порівняно з тричленегативним (65,4% проти 36,5%, $p < 0,001$). При більш детальному аналізі виявлено, що при ІГХ дослідженні у люмінальних підтипів РГЗ частіше виявлялись пухлини з 1+ і 2+ статусом HER2 порівняно з ТНРГЗ (43,8% проти 26,8% і 21,6% проти 9,8%, відповідно, $p < 0,001$). З точки зору інших клініко-патологічних характеристик пацієнти з низьким рівнем HER2 мали більші розміри первинної пухлини ($p = 0,007$) і більше ураження вузлів ($p = 0,010$), порівняно з пухлинами HER2-0. Жодного пацієнта чоловічої статі не спостерігалось в когорті HER2 0, порівняно з 15 випадками, які спостерігалися в підгрупі з низьким HER2 статусом ($p = 0,001$). Середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу був вищим для пухлин з низьким рівнем HER2, порівняно з HER2 0 (59 проти 55 років, $p = 0,003$). Не спостерігалось статистично значущих відмінностей щодо менопаузального статусу ($p = 0,898$), ступеня диференціювання пухлини ($p = 0,175$), показників Ki-67 ($p = 0,092$) та рівня пухлиноінфільтруючих лімфоцитів ($p = 0,218$). Авторами також не було доведено незалежного прогностичного значення низького рівня HER2

(IHC 0) for HER2, from tumors with low (IHC1+) or moderate expression (IHC2+, FISH-negative). However, the difference of IHC0 status from IHC1+ and IHC2+ FISH-negative is not considered to be statistically significant to this date and has no practical importance. Thus, there is no clear understanding of whether the tumors with low HER2 expression level detected by modern immunohistochemical methods are a separate subtype of breast cancer with certain biological features of the tumor. Besides, the question of whether these groups are connected with different responses to chemotherapy, hormone therapy, and target therapy, remains open. The matter of determining the prognostic and predictive importance of ultralow, low, and moderate HER2 expression in therapy and different survival of the patients at both early and late stages of breast cancer is also important. The answer to these questions is of significant importance for further planning of the strategies of clinical trials including the variants of singling out the tumor with low HER2 expression as a separate group, and also for developing more accurate diagnostic algorithms for testing the HER2 status.

One of the most important and in-depth studies dedicated to clinical, pathomorphological, and molecular genetic characteristics of HER2/neu-low breast cancer is the retrospective study which was conducted cooperatively by the Italian and Spanish breast cancer research groups. The researchers analyzed 3689 cases of HER2-negative breast cancer. In total, among all examined tumors, 1486 (40,3%) patients had HER2-0 tumors, 1489 (40,4%) – had HER2-1+ tumors, and 714 (19,3%) – had HER2-2+ tumors. Among the patients included in the study, 2962 (80,8%) patients had luminal A and B subtypes, and 706 (19,2%) – had triple-negative breast cancer. Tumors with low HER2 level were more frequently detected in hormone-dependent breast cancer, compared to triple-negative one (65,4% versus 36,5%, $p < 0,001$). When a more detailed analysis was performed, it was found that in IHC examination in luminal subtypes of breast cancer, the tumors with HER2 1+ and 2+ were detected more frequently compared to triple-negative breast cancer (43,8% versus 26,8% and 21,6% versus 9,8% respectively, $p < 0,001$). From the perspective of other clinical-pathological characteristics, patients with low HER2 level had a bigger size of the primary tumor ($p = 0,007$) and a larger nodal lesion ($p = 0,010$) compared to HER2-0 tumors. There were no male patients in the HER2-0 cohort, compared to 15 cases that were observed in the subgroup with low HER2 status ($p = 0,001$). The average age of the patients at the time when the diagnosis was established was higher for tumors with low HER2 level, compared to HER2-0 (59 versus 55 years, $p = 0,003$). There was no statistically significant difference in menopausal status ($p = 0,898$), degree of tumor differentiation ($p = 0,175$), Ki-67 values ($p = 0,092$), and the level of tumor-infiltrating lymphocytes ($p = 0,218$). The authors also did not prove an independent prognostic value of the low level of HER2 status, compared to negative HER2 status in both hormone-independent and hormone-dependent tumors. The obtained results give the preliminary idea about clinical and molecular characteristics of breast cancer with low HER2 expression level. According to the obtained results, patients with low HER2 status constitute an overwhelming majority (59,7%) compared to patients with HER2-negative tumors. Clinically, breast cancer with low HER2 expression level

статусу порівняно з негативним HER2 статусом, як при гормонезалежних, так і при гормонозалежних пухлинах. Отримані результати дають попереднє уявлення про клінічні та молекулярні характеристики РГЗ з низьким рівнем експресії HER2. Відповідно до отриманих результатів, пацієнти з низьким статусом HER2 становлять переважну більшість (59,7%) відносно пацієнтів з HER2-негативними пухлинами. Клінічно рак грудної залози з низьким рівнем експресії HER2 (ІГХ1+ або ІГХ2+/FISH негативні), частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку та чоловіків, і характеризується більш частим ураженням аксиллярних лімфатичних вузлів, порівняно з HER2 негативним захворюванням (ІГХ HER2). Важливим результатом даного дослідження є підтвердження, що рак грудної залози з низьким рівнем експресії HER2 (ІГХ1+ або ІГХ2+/FISH негативні), частіше зустрічається при гормонопозитивному раку грудної залози (люмінальний тип А або люмінальний тип Б), ніж при тричі-негативному (65,4 проти 36,6%). Ще одна важлива знахідка цього дослідження полягає в тому, що переважна більшість (67,6%) пухлин з низьким рівнем HER2 при імуногістохімічному дослідженні мають бал HER2 1+, незалежно від статусу експресії рецепторів естрогену та прогестерону.

Як і очікувалося, при молекулярно-генетичному дослідженні з використанням PAM-50, виявлено, що переважна більшість генів, пов'язаних з проліферацією (CCNE1, MKI67 та EXO1) частіше експресуються в пухлинах з HER2 0 статусом, порівняно з пухлинами з низьким рівнем експресії HER2. Крім того, не спостерігається чітких відмінностей у рівні експресії генів, пов'язаних з проліферацією при тричінегативному РГЗ відповідно до експресії HER2 (ІГХ 0 балів, ІГХ1+ або ІГХ2+/FISH негативні). Натомість, серед пухлин з низьким рівнем експресії HER2 частіше зустрічається експресія генів, притаманних люмінальним типам РГЗ (ESR1, AR, та BCL2). Загалом отримані результати свідчать про те, що пухлини з гормонопозитивним/HER2-низьким статусом є більш чіткою біологічною сутністю порівняно з пухлинами з тричі-негативним РГЗ з HER2-низьким статусом [26]. Актуальність досліджень в цьому напрямку підтверджується результатами, отриманими німецькою робочою групою з вивчення раку грудної залози. Так, дослідниками було проведено об'єднаний аналіз результатів лікування 2310 пацієнтів з РГЗ без ампліфікації гена HER2, які отримували неoad'ювантну хіміотерапію в чотирьох проспективних клінічних дослідженнях, таких як GeparSepto, NCT01583426; GeparOcto, NCT02125344; GeparX, NCT02682693 та Gain-2 NCT01690702, у період з липня 2012 р. по березень 2019 р. [24]. У цій роботі досліджували гіпотезу про те, що пухлини з низькою експресією HER2 (ІГХ1+ або ІГХ2+/FISH негативні) мають інші біологічні характеристики, клінічний перебіг захворювання та відповідь на неoad'ювантну хіміотерапію, порівняно з пухлинами, які є повністю HER2 негативними (ІГХ 0). Щоб відповісти на це питання, було оцінено когорту пацієнтів, які отримували неoad'ювантну терапію в одному з чотирьох клінічних досліджень (GeparSepto, GeparOcto, GeparX і Gain2) за такими біологічно значущими параметрами як статус гормональних рецепторів, розмір первинної пухлини, ступінь проліферативної активності, рівень пухлиноінфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ), а також порівнювали особливості соматичних

(IHC1+ or IHC2+/FISH-negative) is more frequent in elderly patients and men and is characterized by the more frequent lesion of axillary lymph nodes, compared to HER2-negative disease (IHC HER2). The important result of this study is the confirmation that breast cancer with low HER2 expression level (IHC+ or IHC2+/FISH-negative) is more often observed in hormone-positive breast cancer (luminal type A or luminal type B) than in triple-negative one (65,4% versus 36,6%). One more important discovery of this study is that the overwhelming majority (67,6%) of the tumors with low HER2 level have 1+ HER2 score in the immunohistochemical examination, independently of the expression status of estrogen and progesterone receptors.

As expected, in the molecular genetic examination with the use of PAM-50, it was found that the vast majority of the genes connected with proliferation (CCNE1, MKI67, and EXO1) more often express in HER2-0 tumors in comparison with the tumors with low HER2 expression level. Besides, there are no clear differences in the expression level of the genes which are connected with proliferation in triple-negative breast cancer according to HER2 expression (IHC score of 0, IHC1+, or IHC2+/FISH-negative). On the contrary, among the tumors with low HER2 expression level, the expression of genes that are peculiar to luminal types of breast cancer (ESR1, AR, and BCL2) is observed more frequently. Overall, the obtained results show that hormone-positive/HER2-low tumors are a distinct biological entity compared to tumors with triple-negative HER2-low breast cancer [26]. The topicality of the studies in this direction is affirmed by the results, obtained by the German breast cancer research group. Indeed, the researchers performed the combined analysis of the treatment results of 2310 patients with breast cancer with no HER2 gene amplification who were receiving neoadjuvant chemotherapy in four prospective clinical trials, such as GeparSepto, NCT01583426; GeparOcto, NCT02125344; GeparX, NCT02682693 and Gain-2 NCT01690702 between July 2012 and March 2019 [24]. In this work, the hypothesis that tumors with low HER2 expression (IHC1+ or IHC2+/FISH-negative) have other biological characteristics, the clinical course of the disease, and the response to neoadjuvant chemotherapy, compared to the tumors which are fully HER2-negative (IHC0), was studied. In order to test this hypothesis a cohort of patients, who were receiving neoadjuvant therapy in one of the four clinical trials (GeparSepto, GeparOcto, GeparX, and Gain2), were assessed by the following biologically significant parameters: hormone receptor status, size of the primary tumor, degree of proliferative activity, level of tumor-infiltrating lymphocytes. Also, features of somatic and congenital mutations of clinically significant genes were compared [29–32]. The hypothesis for this combined analysis was that there are significant differences in the frequency of achieving complete pathomorphological response after neoadjuvant polychemotherapy, and in survival rates for patients with HER2-low-positive breast cancer compared to patients with HER2-negative tumors. The analysis of pathomorphological response to pre-surgical chemotherapy included all 2310 patients, and the analysis of progression-free survival and overall survival included only 1694 patients from GeparSepto, GeparOcto, and Gain2, because the data for GeparX (616 patients) were not accessible. In the abovementioned clinical trials total of 3512 patients,

та вроджених мутацій клінічно значущих генів [29–32]. Гіпотеза для цього об'єднаного аналізу полягала в тому, що існують значні відмінності у частоті досягнення повної патоморфологічної відповіді після НПХТ та у показниках виживаності для пацієнтів із HER2-низькопозитивним РГЗ, порівняно з пацієнтами з HER2-негативною пухлиною. Аналіз патоморфологічної відповіді на передопераційну хіміотерапію включав усіх 2310 пацієнтів, а аналіз виживаності без прогресування та загальної виживаності включав тільки 1694 пацієнтів з GeparSepto, GeparOcto та Gain2, оскільки дані для GeparX (616 пацієнтів) були недоступні. У зазначених вище клінічних випробуваннях загалом брали участь 3512 пацієнтів, що мали агресивні підтипи пухлин і яким показана неоад'ювантна хіміотерапія. Серед включених пацієнтів у 1202 (34%) були діагностовані класичні HER2-позитивні пухлини. Загалом серед 2310 пацієнтів, включених до аналізу – 1098 (47,5%) мали HER2-низькопозитивні пухлини, а 1212 (52,5%) – мали HER2 негативні пухлини. Таким чином, у більшості пухлин у цій когорті виявлено принаймні деяку експресію HER2, і тому традиційні молекулярні підтипи було розширено до шести, визначених за експресією HER2 і статусом гормональних рецепторів. Щоб адекватно описати нові підтипи в клінічних умовах, було використано нові терміни – HER2-нуль (IHC0) і HER2-низькопозитивний (IHC1+ або IHC2+/FISH негативний) як основу для майбутнього міжнародного консенсусу. У когорті пацієнтів з гормонопозитивним РГЗ частіше виявляли HER2-низькопозитивні пухлини, порівняно з HER2-негативними пухлинами. Крім того, при люмінальних підтипах РГЗ низька експресія HER2 асоціювалась з меншою частотою низькодиференційованих пухлин, нижчими рівнями Ki-67 та з меншою кількістю мутацій гена TP53, порівняно з повністю HER2-негативними пухлинами. Цей зв'язок індикаторів меншої агресивності пухлини, у поєднанні з позитивним статусом гормональних рецепторів, може пояснити нижчу частоту повної патоморфологічної відповіді на неоад'ювантну терапію при HER2-низькопозитивному РГЗ. Крім того, низька експресія HER2 може бути фактором резистентності до терапії РГЗ з позитивним гормональним рецептором через взаємозв'язок між передачею сигналів гормональних рецепторів і передачею сигналів HER2 сигнальними шляхами [33]. Однак, слід зазначити, що більш високий рівень патологічної повної відповіді при гормонозалежному РГЗ з HER2 негативним статусом не відобразився в показниках загальної виживаності. Натомість, гормононезалежний HER2-низькопозитивний РГЗ без повної патологічної відповіді мав кращий прогноз, ніж гормононегативний HER2-негативний РГЗ, але слід підкреслити, що цей прогноз все ж таки є набагато гіршим, ніж прогноз у пацієнтів з повною патоморфологічною відповіддю. Таким чином, існує медична потреба покращити прогноз цієї підгрупи пацієнтів за допомогою терапії, спрямованої на клітини з низькою експресією HER2. Справді тричі негативні пухлини (негативні за гормональними рецепторами і HER2-нульовим статусом), при яких не було досягнуто повної морфологічної відповіді все ще мають найгірший прогноз, і для цієї підгрупи необхідні додаткові стратегії постнеоад'ювантної терапії. Дослідниками також виявлено відмінності в поширеності як вроджених мутацій в генах BRCA1/2, так і при порівнянні розповсюдженості соматичних мутацій, зокрема мутацій PIK3CA і TP53 в пухлині, вказує на різний мута-

who had aggressive subtypes of tumors, took part in them. Also, neoadjuvant chemotherapy was indicated for them. Among the included patients, in 1202 (34%) classical HER2-positive tumors were diagnosed. In total, among 2310 patients included in the analysis – 1098 (47,5%) had HER2-low-positive tumors, and 1212 (52,5%) had HER2-negative tumors. Thus, in the majority of the tumors in this cohort at least some kind of HER2 expression was detected, therefore traditional molecular subtypes were expanded to six, determined by HER2 expression and hormone receptor status. In order to appropriately describe the new subtypes in a clinical setting, new terms were used – HER2-zero (IHC0) and HER2-low-positive (IHC1+ or IHC2+/FISH-negative) as the base for the future international consensus. In the patient cohort with hormone-positive breast cancer HER2-low-positive tumors were detected more frequently compared to HER2-negative tumors. Besides, in luminal subtypes of breast cancer low HER2 expression was associated with lower frequency of poorly differentiated tumors, lower Ki-67 levels, and fewer mutations of the TP53 gene compared to fully HER2-negative tumors. This connection of indicators of lesser aggressiveness of the tumor, in combination with positive hormone receptor status, can explain the lower frequency of the complete pathomorphological response to neoadjuvant therapy in HER2-low-positive breast cancer. Moreover, low HER2 expression can be a factor of resistance to therapy for breast cancer with positive hormone receptor due to the mutual interaction between the transmission of hormone receptor signals and the transmission of HER2 signals through signal pathways [33]. But it should be noted that the higher level of complete pathological response in hormone-dependent HER2-low breast cancer was not reflected in overall survival rates. Instead, hormone-independent HER2-low-positive breast cancer without complete pathological response had a better prognosis than hormone-negative HER2-negative breast cancer but it should be emphasized that this prognosis is still much worse than the prognosis in patients with the complete pathomorphological response. Thus, there is a medical need to improve the prognosis of this subgroup of patients by the means of therapy aimed at the cells with low HER2 expression. On the contrary, triple-negative tumors (hormone receptor-negative with HER2-zero status), in which complete morphological response was not achieved, still have the worst prognosis, and for this subgroup additional strategies of post-neoadjuvant therapy are required. The researchers also found differences in the occurrence of both congenital mutations in BRCA1/2 genes and somatic mutations, namely PIK3CA and TP53 mutations in the tumor, and it indicates different mutational backgrounds, thus additionally confirming the assumption that HER2-negative and HER2-low-positive breast cancers are two different biological entities which require additional molecular genetic studies [24, 25].

Future studies will be of crucial importance for determining the biological basis of prognosis for patients with HER2-negative and HER2-low-positive tumors. For a long time, the biological model of breast cancer was based on the division into molecular subtypes according to the receptor status of steroid hormones and HER2 expression [34].

ційний фон, додатково підтверджуючи припущення, що HER2-негативний і HER2-низькопозитивний РГЗ, є двома різними біологічними сутностями, які потребують додаткових молекулярно-генетичних досліджень [24, 25].

Майбутні дослідження матимуть вирішальне значення для визначення біологічної основи прогнозу для пацієнтів із HER2-негативними та HER2-низькопозитивними пухлинами. Довгий час біологічна модель раку грудної залози базувалася на розподілі на молекулярні підтипи відповідно до статусу рецепторів стероїдних гормонів та експресії HER2 [34].

ВИСНОВКИ

Існуючі на сьогодні наукові дані підтверджують біологічну та клінічну доцільність розширення молекулярно-генетичної класифікації РГЗ з метою виділення додаткових клінічно значущих підтипів раку грудної залози з особливим акцентом на HER2-низькопозитивних пухлинах. Розробка нового класу протипухлинних засобів, а саме кон'югатів моноклонального антитіла HER2 з цитостатиком (трастузумаб дерукстекан, трастузумаб дуокармазин) надає нові терапевтичні можливості для пацієнтів з РГЗ, а також пацієнтам з іншими типами злоякісних пухлин [22, 35–41].

CONCLUSIONS

Today's scientific data confirm biological and clinical relevance of expanding molecular genetic classification of breast cancer for the purpose of singling out additional clinically significant breast cancer subtypes with special emphasis on HER2-low-positive tumors. The development of a new class of antitumor drugs, namely conjugates of HER2 monoclonal antibody with a cytostatic drug (trastuzumab deruxtekan, trastuzumab duocarmazine) gives new therapeutic possibilities for patients with breast cancer, and also for patients with other types of malignant tumors [22, 35–41].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Schechter A.L., Stern D.F., Vaidyanathan L. et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984. Vol. 312. P. 513–516.
2. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987. Vol. 235. P. 177–182. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
3. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *Stem Cells*. 1998. Vol. 16(6). P. 413–428.
4. Ross J.S., Fletcher J.A., Linette G.P. et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003. Vol. 8. P. 307–325.
5. de Bono J.S., Rowinsky E.K. The ERBB receptor family: a therapeutic target for cancer. *Trends in molecular medicine*. 2002. Vol. 8(4). P. S19–S26.
6. Burden S., Yarden Y. Neuregulins and their receptors: a versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis. *Neuron*. 1997. Vol. 18. P. 847–855.
7. Arteaga C.L., Engelman J.A. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer Cell*. 2014. Vol. 25(3). P. 282–303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.025>
8. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ERBB signalling network. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2001. Vol. 2. P. 127–137.
9. Hynes N.E., MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Current opinion in cell biology*. 2009. Vol. 21(2). P. 177–184.
10. Drago J., Ferraro E. et al. Beyond HER2: Targeting the ERBB receptor family in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2022. Vol. 109. 102436 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102436>
11. Yarden Y., Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nature reviews. Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 553–563.
12. Sliwkowski M.X. et al. Coexpression of ERBB2 and ERBB3 proteins reconstitutes a high affinity receptor for heregulin. *The Journal of biological chemistry*. 1994. Vol. 269. P. 14661–14665.
13. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. 2001. Vol. 344. P. 783–792. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
14. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D., Snyder R., Mauriac L., Tubiana-Hulin M. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human

REFERENCES

1. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L. et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984;312:513–6. (In English).
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
3. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *Stem Cells*. 1998;16(6):413–28. (In English).
4. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8:307–25. (In English).
5. de Bono JS, Rowinsky EK. The ERBB receptor family: a therapeutic target for cancer. *Trends in molecular medicine*. 2002;8(4):S19–26. (In English).
6. Burden S, Yarden Y. Neuregulins and their receptors: a versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis. *Neuron*. 1997;18:847–55. (In English).
7. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer Cell*. 2014;25(3):282–303. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.02.025>
8. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2001;2:127–37. (In English).
9. Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Current opinion in cell biology*. 2009;21(2):177–84. (In English).
10. Drago J, Ferraro E et al. Beyond HER2: Targeting the ErbB receptor family in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2022;109:102436. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102436>
11. Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nature reviews. Cancer*. 2012;12:553–63. (In English).
12. Sliwkowski MX et al. Coexpression of erbB2 and erbB3 proteins reconstitutes a high affinity receptor for heregulin. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269:14661–5. (In English).
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. 2001;344:783–92. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
14. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human

- epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*. 2005. Vol. 23. P. 4265–4274. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173>
15. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet. Oncology*. 2014. Vol. 15. P. 640–647. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4)
 16. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J., Jeong J.H., Sledge G., Geyer C.E. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology*. 2014. Vol. 32. P. 3744–3752. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>
 17. Wolff A.C. 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. *Journal of clinical oncology*. 2018. Vol. 36. P. 2105–2122.
 18. Fusco N., Ragazzi M., Sajjadi E., Venetis K., Piciotti R., Morganti S. et al. Assessment of Estrogen Receptor Low Positive Status in Breast Cancer: Implications for Pathologists and Oncologists. *Histology and histopathology*. 2021. Vol. 36. P. 1235–1245. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-18-376>
 19. Onsum M.D., Geretti E., Paragas V. et al. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients. *mm J Pathol*. 2013. Vol. t83. P. 1446–1460.
 20. Modi S., Park H., Munhy R.K. et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. 2020. Vol. 38. *IS S7-IH 96* p.
 21. Cortes J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R. et al. LBA1 – Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients (Pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (mBC): Results of the Randomized Phase III DESTINY-Breast03 Study. *Annals of oncology*. 2021. Vol. 2. P. S1287–S1288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2088>
 22. Banerji U., vanHerpen C.M.L., Saura C. et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet. Oncology*. 2019. Vol. 20. P. 1124–1135.
 23. Schalper K.A., Kumar S., Hui P., Rimm D.L., Gershkovich P. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014. Vol. 138. P. 213–219.
 24. Denkert C., Seither F., Schneeweiss A., Link T., Blohmer J-U., Just M. et al. Clinical and Molecular Characteristics of HER2-Low-Positive Breast Cancer: Pooled Analysis of Individual Patient Data from Four Prospective, Neoadjuvant Clinical Trials. *The Lancet. Oncology*. 2021. Vol. 22. P. 1151–1161. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00301-6)
 25. Dieci M.V., Miglietta F. HER2: a Never Ending story. *The Lancet. Oncology*. 2021. Vol. 22. P. 1051–1052. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00349-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00349-1)
 26. Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F., Paré L., Pascual T., Conte B. et al. Clinical, Pathological, and PAM50 Gene Expression Features of HER2-Low Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2021. Vol. 7. 1 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>
 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*. 2021. Vol. 13. 6059 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13236059>
 28. Venetis K., Crimini E., Sajjadi E., Corti C., Guerini-Rocco E., Viale G., Curigliano G., Criscitiello C., Fusco N. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Frontiers in molecular biosciences*. 2022. Vol. 9. 834651 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.834651>
 29. Untch M., Jackisch C., Schneeweiss A. et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto–GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2016. Vol. 17. P. 345–356.
 30. Schneeweiss A., Möbus V., Tesch H. et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): a randomised phase III trial. *European journal of cancer*. 2019. Vol. 106. P. 181–192.
 - epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*. 2005;23:4265–74. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.173>
 15. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet. Oncology*. 2014;15:640–7. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4)
 16. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of clinical oncology*. 2014;32:3744–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730>
 17. Wolff AC 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. *Journal of clinical oncology*. 2018;36:2105–22. (In English).
 18. Fusco N, Ragazzi M, Sajjadi E, Venetis K, Piciotti R, Morganti S et al. Assessment of Estrogen Receptor Low Positive Status in Breast Cancer: Implications for Pathologists and Oncologists. *Histology and histopathology*. 2021;36:1235–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-18-376>
 19. Onsum MD, Geretti E, Paragas V et al. Single-cell quantitative HER2 measurement identifies heterogeneity and distinct subgroups within traditionally defined HER2-positive patients. *mm J Pathol*. 2013;t83:1446–60. (In English).
 20. Modi S, Park H, Munhy RK et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. 2020;38:IS S7-IH 96. (In English).
 21. Cortes J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R et al. LBA1 – Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients (Pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (mBC): Results of the Randomized Phase III DESTINY-Breast03 Study. *Annals of oncology*. 2021;2:S1287–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2088>
 22. Banerji U, vanHerpen CML, Saura C et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *The Lancet. Oncology*. 2019;20:1124–35. (In English).
 23. Schalper KA, Kumar S, Hui P, Rimm DL, Gershkovich P. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014;138:213–9. (In English).
 24. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer J-U, Just M et al. Clinical and Molecular Characteristics of HER2-Low-Positive Breast Cancer: Pooled Analysis of Individual Patient Data from Four Prospective, Neoadjuvant Clinical Trials. *The Lancet. Oncology*. 2021;22:1151–61. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00301-6)
 25. Dieci MV, Miglietta F. HER2: a Never Ending story. *The Lancet. Oncology*. 2021;22:1051–2. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00349-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00349-1)
 26. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B et al. Clinical, Pathological, and PAM50 Gene Expression Features of HER2-Low Breast Cancer. *Breast Cancer*. 2021;7:1. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>
 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*. 2021;13:6059. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13236059>
 28. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, Corti C, Guerini-Rocco E, Viale G, Curigliano G, Criscitiello C, Fusco N. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Frontiers in molecular biosciences*. 2022;9:834651. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.834651>
 29. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto–GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2016;17:345–56. (In English).
 30. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): a randomised phase III trial. *European journal of cancer*. 2019;106:181–92. (In English).

31. Blohmer J-U, Link T, Kümmel S, et al. Investigating denosumab as an add-on treatment to neoadjuvant chemotherapy and two different nab-paclitaxel schedules in a 2x2 design in primary breast cancer – first results of the GeparX study. *San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX*. 2019.
32. Moebus V, Lueck H.J., Ladda E. et al. GAIN-2: Neo-adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy (CT) to tailored dose-dense CT in patients (pts) with high risk early breast cancer (EBC): results on safety and interim invasive disease-free survival (iDFS). *Clinical oncology*. 2020. Vol. 38. 516 p.
33. Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual review of medicine*. 2011. Vol. 62. P. 233–247.
34. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000. Vol. 406. P. 747–752.
35. Shitara K., Iwata H., Takahashi S. et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. *The Lancet. Oncology*. 2019. Vol. 20. P. 827–836.
36. Rinnerthaler G., Gampenrieder S.P., Greil R. HER2 directed antibody-drug- conjugates beyond T-DM1 in breast cancer. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20. 1115 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20051115>
37. Corti C., Giugliano F., Nicolò E., Ascione L., Curigliano G. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Breast Cancer. *Cancers*. 2021. Vol. 181. P. 126–142. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13122898>
38. Graziani E.I. et al. PF-06804103, a site-specific anti-HER2 antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-expressing breast, gastric, and lung cancers. *Molecular cancer therapeutics*. 2020. Vol. 19(10). P. 2068–2078. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0237>
39. Tarantino P., Hamilton E. et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of clinical oncology*. 2020. Vol. 38(17). P. 1951–1962. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>
40. Zhang H. et al. HER2-Low Breast Cancers New Opportunities and Challenges. *American journal of clinical pathology*. 2022. Vol. 157. P. 328–336. DOI: <https://doi.org/10.1093/AJCP/AOAB117>
41. Escrivá-de-Romaní S.I. et al. LBA15 Primary Outcome of the Phase III SYD985.002/TULIP Trial Comparing [vic-]trastuzumab Duocarmazine to Physician's Choice Treatment in Patients with Pre-treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Annals of oncology*. 2021. Vol. 32. S1288 p. DOI: <https://doi.org/j.annonc.2021.08.2088>
31. Blohmer J-U, Link T, Kümmel S et al. Investigating denosumab as an add-on treatment to neoadjuvant chemotherapy and two different nab-paclitaxel schedules in a 2x2 design in primary breast cancer – first results of the GeparX study. *San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX*. 2019. (In English).
32. Moebus V, Lueck HJ, Ladda E et al. GAIN-2: Neo-adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy (CT) to tailored dose-dense CT in patients (pts) with high risk early breast cancer (EBC): results on safety and interim invasive disease-free survival (iDFS). *Clinical oncology*. 2020;38:516. (In English).
33. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual review of medicine*. 2011;62:233–47. (In English).
34. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747–52. (In English).
35. Shitara K, Iwata H, Takahashi S et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. *The Lancet. Oncology*. 2019;20:827–36. (In English).
36. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer. *International journal of molecular sciences*. 2019;20:1115. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20051115>
37. Corti C, Giugliano F, Nicolò E, Ascione L, Curigliano G. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Breast Cancer. *Cancers*. 2021;181:126–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13122898>
38. Graziani EI et al. PF-06804103, a site-specific anti-HER2 antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-expressing breast, gastric, and lung cancers. *Molecular cancer therapeutics*. 2020;19(10):2068–78. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0237>
39. Tarantino P, Hamilton E et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of clinical oncology*. 2020;38(17):1951–62. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>
40. Zhang H et al. HER2-Low Breast Cancers New Opportunities and Challenges. *American journal of clinical pathology*. 2022;157:328–36. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/AJCP/AOAB117>
41. Escrivá-de-Romaní SI et al. LBA15 Primary Outcome of the Phase III SYD985.002/TULIP Trial Comparing [vic-]trastuzumab Duocarmazine to Physician's Choice Treatment in Patients with Pre-treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Annals of oncology*. 2021;32:S1288. (In English). DOI: <https://doi.org/j.annonc.2021.08.2088>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Розширення молекулярно-генетичної класифікації РГЗ з метою виділення додаткових клінічно значущих підтипів раку грудної залози з особливим акцентом на HER2-низькопозитивних пухлинах надає нові терапевтичні можливості пацієнтам з раком грудної залози, а також пацієнтам з іншими типами злоякісних пухлин, такими як наприклад рак легені, рак шлунку.

Expansion of molecular genetic classification of breast cancer for the purpose of singling out additional clinically significant subtypes of breast cancer with special emphasis on HER2-low-positive tumors gives new therapeutic possibilities for patients with breast cancer, and also for patients with other types of malignant tumors, such as lung cancer, stomach cancer.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Верьовкіна Наталія Олегівна – кандидат медичних наук, науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ю. Здановської, буд. 33/44, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: 15a78nataliia@gmail.com
моб.: +38 (050) 160-65-14

Verovkina Nataliia Olehivna – Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Research Unit of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Y. Zdanovska Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: 15a78nataliia@gmail.com
tel.: +38 (050) 160-65-14

Внесок автора: аналіз літературних джерел, збір, опрацювання та аналіз інформації, підготовка та написання тексту статті.

Author's contribution: analysis of literature sources, collecting, processing, and analyzing the information, preparing and writing the text of the article.

Лялькін Сергій Анатолійович – доктор медичних наук, старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ю. Здановської, буд. 33/44, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: slyalkin@yahoo.com
моб.: +38 (050) 380-10-39

Внесок автора: аналіз літературних джерел, збір, опрацювання та аналіз інформації, підготовка та написання тексту статті.

Сивак Любов Андріївна – доктор медичних наук, професор, керівник науково-дослідного відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ю. Здановської, буд. 33/44, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: lasyvak@gmail.com
моб.: +38 (067) 710-25-11

Внесок автора: аналіз інформації та коригування тексту статті.

Lyalkin Serhii Anatoliyovych – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Research Unit of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Y. Zdanovska Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: slyalkin@yahoo.com
tel.: +38 (050) 380-10-39

Author's contribution: analysis of literature sources, collecting, processing, and analyzing the information, preparing and writing the text of the article.

Syvak Liubov Andriivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Unit of Chemotherapy of Solid Tumors of National Cancer Institute Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Y. Zdanovska Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: lasyvak@gmail.com
tel.: +38 (067) 710-25-11

Author's contribution: analysis of information and correction of the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.11.2022

Отримано після рецензування
Received after review
24.11.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
08.12.2022

Опубліковано
Published
10.12.2022
