DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-10-17

CC BY 4.0

ОТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К ХАРАКТЕРИСТИКЕ ТРИЖДЫ ПОЗИТИВНОГО РАКА: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МОРФОЛОГА

Мусатов А. А., Кудайбергенова А. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Алексей Александрович Мусатов *a.musatov17@yandex.ru*

Подтип рака молочной железы с коэкспрессией рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и амплификацией *HER2*, названный трижды позитивным, имеет особую клиническую значимость.
Биологическая особенность данного подтипа заключается в перекрестном взаимодействии сигнальных путей ER и HER2, что приводит к развитию резистентности к терапии через активацию каскадов Ras/Mek/MAPK и PI3K/AKT и проявляется в уникальном клиническом течении. Трижды позитивный рак молочной железы характеризуется неблагоприятным прогнозом и агрессивным клиническим течением, однако достижения лекарственной терапии последних десятилетий изменили эту парадигму. Поэтому точная оценка статусов HER2 и гормональных рецепторов играет решающую роль в эффективности лечения трижды позитивных карцином.

Ключевые слова: трижды позитивный рак, рак молочной железы, HER2, гормональная терапия, таргетная терапия

Для цитирования: Мусатов А.А., Кудайбергенова А.Г. От определения HER2-положительного рака молочной железы к характеристике трижды позитивного рака: морфологические и клинические аспекты с точки зрения морфолога. Онкопатология 2025;8(3):10–7.
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-10-17

From definition of HER2-positive breast cancer to characteristics of triple-positive cancer: morphological and clinical aspects from a morphologist's point of view

Musatov A. A., Kudaybergenova A. G.

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Aleksey Aleksandrovich Musatov *a.musatov17@yandex.ru*

A subtype of breast cancer with co-expression of estrogen (ER), progesterone (PR) receptors and HER2 amplification, called triple-positive, has a special clinical significance. The biological feature of this subtype is cross-interaction of the ER and *HER2* signaling pathways which leads to development of resistance to therapy through activation of the Ras/Mek/MAPK and PI3K/AKT cascades and manifests itself in a unique clinical course. Triple-positive breast cancer is characterized by an unfavorable prognosis and aggressive clinical course, but advances in drug therapy in recent decades have changed this paradigm. Therefore, accurate assessment of the status of hormone receptors and HER2 status plays a crucial role in the effectiveness of treatment of triple-positive carcinomas.

Keywords: triple-positive cancer, breast cancer, HER2, hormone therapy, targeted therapy

For citation: Musatov A.A., Kudaybergenova A.G. From definition of HER2-positive breast cancer to characteristics of triple-positive cancer: morphological and clinical aspects from a morphologist's point of view. Onkopatologiya = Oncopathology 2025;8(3):10–7. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-10-17

ВВЕДЕНИЕ

HER2-позитивный рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенная группа заболеваний. Положительный HER2-статус в соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и Коллегии американских патологов (ASCO-CAP) определяется экспрессией HER2+3 методом иммуногистохимии или амплификацией гена *HER2*, выявленной с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [1, 2]. Амплификация гена *HER2* отмечается в 12–15 % случаев РМЖ, среди которых около 70 % экспрессируют рецепторы стероидных гормонов (hormone receptors, HR) – эстрогена (estrogen receptor, ER) и прогестерона (progesterone receptor, PR) [3, 4].

Карциномы с коэкспрессией ER, PR и амплификацией *HER2* – наименее изученная группа опухолей, обладающая особыми биологическими свойствами и клиническим течением. Их уникальность обусловлена перекрестным взаимодействием сигнальных путей ER и HER2 [5–8], которое проявляется в развитии резистентности к таргетной и гормональной терапии (ГТ) как в первичной опухоли, так и при рецидивах и метастазах, что приводит к более агрессивному клиническому течению. В основе механизма перекрестного взаимодействия лежат сигнальные пути Ras/Mek/MAPK и PI3K/AKT, активируемые как ER, так и HER2-рецепторами. При избыточной активности сигнального пути HER2 киназы AKT и MAPK, расположенные ниже в каскаде реакций, подавляют экспрессию ER. Однако эти же киназы фосфорилируют ER и его корегуляторы, что, в свою очередь, усиливает транскрипцию ER и снижает эффективность эндокринной и таргетной терапии [9–13]. Митогенные сигналы, исходящие от ER и HER2, сходятся в конечной точке, способствуя образованию комплекса CyclinD1-CDK4/6 и приводя к прогрессии клеточного цикла [14]. Поэтому эффективное лечение HR+/HER2+ РМЖ представляет собой сложную задачу, требующую интеграции эндокринной терапии, химиотерапии анти-HER2 таргетных препаратов на HER2 [15–18].

В 2013 г. F. Montemurro и соавт., I. Vaz-Luis и соавт. опубликовали работы, описывающие важность статуса ER в HER2-положительных карциномах, в 2015 г. P. Vici и соавт. в результате исследования RETROHER выделили опухоли HR+/HER2+ в отдельный клинический подтип, назвав его трижды позитивным [9, 19, 20].

До недавнего времени HER2-положительные опухоли традиционно исключались из исследований, посвященных эндокринной терапии, а результаты исследований анти-HER2 таргетных препаратов, часто не дифференцировались по статусу ER [16].

HR+/HER2+ РАННИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В рамках крупного многоцентрового исследования BIG1-98, проводившегося с 1991 по 1998 г., более 8 тыс. женщин с ранним гормонположительным РМЖ в постменопаузе были включены в сравнительный анализ эффективности адъювантной монотерапии летрозолом и тамоксифеном [21, 22]. Позднее эти данные были ретроспективно проанализированы, и в ходе пересмотра препаратов в центральной лаборатории была выделена когорта HER2-позитивных карцином с сохранным HR+ статусом [23]. Эта когорта отличалась более низкими показателями выживаемости пациенток, низким уровнем экспрессии HR, более высокой степенью злокачественности опухолей, ранними рецидивами и более высокой стадией pT в сравнении с HER2-отрицательной когортой, что характеризовало ее как прогностически неблагоприятную. Кроме того, сверхэкспрессия HER2 ассоциировалась с низкой эффективностью ГТ.

На материале не менее масштабного исследования ATAC, в рамках которого оценивалась эффективность адъювантной терапии тамоксифеном и анастрозолом в когорте HR+ пациенток, аналогично был проведен ретроспективный пересмотр препаратов опухолей в центральной лаборатории [24, 25]. В результате выделена группа больных с HER2-положительным статусом, которая составила около 10 % от общего числа. Эта группа хуже отвечала на монотерапию гормональными препаратами, а рецидивы заболевания наступали в 2 раза чаще и раньше, чем в группе HER2-отрицательных карцином. Как и в исследовании BIG1-98, авторами сделан вывод, согласно которому сверхэкспрессия HER2 снижает эффективность ГТ.

На рубеже XX и XXI в. в клиническую практику вошел первый анти-HER2 препарат трастузумаб, обозначив начало эпохи таргетной терапии РМЖ [26, 27].

При анализе эффективности химио- и анти-HER2-терапии в адъювантном режиме в исследованиях HERA и ALTTO не выявлено достоверной взаимосвязи между общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемостью и гормональным статусом опухоли [28, 29]. В результате ретроспективного анализа когорты HERA было установлено, что в группе ER+ и низким числом копий гена *HER2* (<4 копий гена на 1 клетку) эффективность трастузумаба ниже после неоадъювантной химиотерапии, чем в группе с высокой копийностью гена *HER2* (≥10 копий гена на 1 клетку) [30]. В исследованиях NeoALTTO и NeoSPHERE, где сравнивали эффективность химиотерапии и анти-HER2 таргетной терапии в неоадъювантном режиме, продемонстрирована разница в достижении полного патоморфологического регресса в зависимости от статуса ER, однако показатели ОВ и БРВ от регресса не зависели [31–34]. Аналогичные выводы сделаны по результатам крупного метаанализа CTNeoBC (рис. 1), в котором установлено, что связь между достижением полного патоморфологического регресса и показателями выживаемости была наиболее слабой для HR+ карцином независимо

от HER2-статуса, достижение полного патоморфологического регресса не имело прогностической значимости [35].

HR+/HER2+ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Благодаря исследованиям широкого спектра схем анти-HER2 таргетных препаратов для лечения раннего и метастатического РМЖ в последнее десятилетие стало ясно, что при HER2-положительном заболевании эффект от таргетной терапии может различаться в зависимости от ER-статуса [15, 36].

Одними из первых на эту особенность обратили внимание авторы исследования TAnDEM. В нем эффективность монотерапии анастрозолом сравнивали с эффективностью сочетания анастрозола и трастузумаба при HR+/HER2+ метастатическом РМЖ. Результаты показали увеличение ОВ на 5,5 мес и незначительное увеличение показателя БРВ при использовании комбинированной терапии в сравнении с монотерапией анастрозолом [37].

Проанализированы результаты химиотерапии с использованием трастузумаба у пациенток с метастатическим РМЖ. В исследовании ELECTRA у пациенток, получавших комбинированную ГТ и таргетную терапию, разница в БРВ составила 11,1 мес [38]. Исследование ALTERNATIVE подтвердило результаты TAnDEM, доказав, что комбинированная ГТ и таргетная терапия у пациенток с метастатическим HR+/HER2+ РМЖ во 2-й линии достоверно увеличивает показатель выживаемости без прогрессирования на 5,4 мес. Также показана бóльшая эффективность двойной блокады HER2 в сравнении с монорежимом (табл. 1) [39].

В исследовании CLEOPATRA изучены результаты эффективности стандартной схемы терапии с добавлением пертузумаба [40, 41]. В группе, получавшей двойную таргетную терапию, показатели ОВ и БРВ оказались выше. При анализе влияния HR-статуса опухолей на лечение авторы выяснили, что в группе пациенток с HR+ относительные риски, связанные с терапией, выше, чем в группе с отрицательным статусом, однако заметной разницы в показателях выживаемости между этими группами не обнаружено (см. табл. 1). Таким образом, двойная таргетная терапия у пациенток с HER2+ карциномами показывает высокую эффективность независимо от HR-статуса.

Долгое время при выборе терапии метастатического HER2+ РМЖ статус гормональных рецепторов не учитывался. Стандартным методом лечения считалось сочетание монотаргетной и химиотерапии, однако данная комбинация обладает достаточно высоким профилем токсичности. В рамках персонализированного подхода к лечению предпринимаются попытки подбора более безопасных и эффективных режимов терапии [47]. Так, в недавно опубликованном исследовании SYSUCC-002 проводили сравнение эффективности 2 основных подходов к лечению метастатического HR+/HER2+ РМЖ – химиотаргетной терапии и комбинации таргетной и ГТ. Установлено, что сочетание таргетной и ГТ значительно увеличивает ОВ, а также имеет более безопасный профиль в сравнении с химиотаргетной терапией [43]. Схожие результаты продемонстрированы в исследованиях MonarcHER, где комбинация таргетной и ГТ показала лучшие результаты по показателю БРВ (см. табл. 1) [44].

В последние годы ведется активное исследование эффективности CDK4/6-ингибиторов в терапии гормонозависимого РМЖ [48]. Этот тренд не обошел стороной и метастатическую болезнь. В исследованиях PERTAIN [42], DETECT V [46] и PATINA [45]

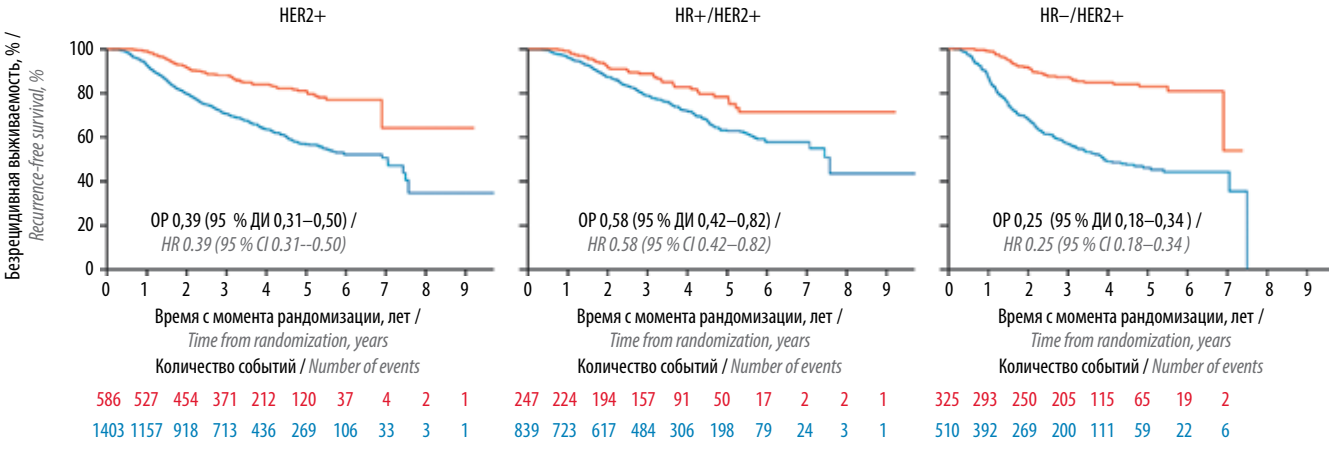


Рис. 1. *Результаты анализа безрецидивной выживаемости из метаанализа CTNeoBC [35]: красные линии – полный патоморфологический регресс (ППР) достигнут; синие – ППР не достигнут; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал*

Fig. 1. *Results of recurrence-free survival analysis from the CTNeoBC meta-analysis [35]: red lines – pathological complete response (pCR) was achieved; blue – pCR was not achieved; HR – hazard ratio; CI – confidence interval*

Таблица 1. *Результаты клинических исследований эффективности терапии 1-й линии метастатического HER2+/HR+ рака молочной железы*
Table 1. *Results of clinical trials of 1st line therapy efficacy in metastatic HER2+/HR+ breast cancer*

Схема терапии Therapy scheme	Исследование Trial	Общая выживаемость, мес Overall survival, months	Безрецидивная выживаемость, мес Recurrence-free survival, months
AI	TAnDEM [37]	28,6	3,8
T + AI		34,1	5,6
AI	ELECTRA [38]	–	3,3
T + AI		–	14,4
T + AI	PERTAIN [42]	–	15,1
T + P + AI		–	27,1
P + AI	SYSUCC-002 [43]	33,9	19,2
P + Tx		32,5	14,8
T + Tx	MonarchHER [44]	–	5,7
T + A		–	5,7
T + A + AI		–	8,3
CT + P ± T + Pa	PATINA [45]	–	44,3
CT + P ± T		–	29,1
T + P + AI + R	DETECT V [46]	–	15,6
T + P + CT + R		–	14,9
T + Tx	CLEOPATRA [40, 41]	40,8	12,4
T + P + Tx		57,1	18,7

Примечание. *AI – ингибиторы ароматазы; T – трастузумаб; P – пертузумаб; Tx – таксаны; A – абемациклиб; CT – химиотерапия; Pa – палбоциклиб; R – рибоциклиб.*
Note. *AI – aromatase inhibitors; T – trastuzumab; P – pertuzumab; Tx – taxanes; A – abemaciclib; CT – chemotherapy; Pa – palbociclib; R – ribociclib.*

выявлено, что добавление CDK4/6-ингибиторов к стандартной схеме терапии увеличивает показатель БРВ (см. табл. 1).

Результаты анализа исследований позволяют сделать вывод, что HR+/HER2+ РМЖ характеризуется неблагоприятным прогнозом и агрессивным клиническим течением. Согласно данным из базы популяционного канцер-регистра SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) HR+/HER2+ – 3-й по распространенности выявляемый подтип и разделяет с трижды позитивным РМЖ 2-е место в структуре впервые выявленных метастатических опухолей (1,1 на 100 тыс. человек) (рис. 2, 3) [49].

Однако в связи с эволюцией подходов к лечению эта группа карцином стала лидером по 5-летней ОВ среди пациенток с метастатическим заболеванием, достигая 45,8 % (рис. 4).

Сравнивая данные больных РМЖ с 1986 по 2016 г., взятые из канцер-регистров SEER [49, 50] и BCCA (British Columbia Cancer Agency) [51], можно проследить положительную динамику изменения выживаемости, что является следствием появления новых опций терапии и модернизации уже существующих схем лечения (рис. 5).

Пятилетняя ОВ в группе HR+/HER2+ лишь немногим уступает таковой в группе HR+/HER2– (90,8 и 94,7 % соответственно) вне зависимости от стадии, что на сегодняшний день характеризует трижды позитивный РМЖ как вариант заболевания с благоприятным прогнозом.

Достижение наилучшего результата терапии напрямую зависит от качества оценки статусов ER, PR и HER2. Согласно актуальным рекомендациям CAP оценка статуса экспрессии HR может проводиться по 2 системам – Allred и H-score, однако 1-я используется в рутинной практике чаще [52]. В системе Allred оценивается как интенсивность окраски, так и доля окрашенных ядер (табл. 2).

Показатели выживаемости пациенток с карциномами, оцененными по системе Allred на 2 балла, что соответствует менее чем 1 % слабоположительных клеток, схожи с показателями выживаемости пациенток с РМЖ, в котором полностью отсутствует экспрессия ER [53]. При сумме баллов ≥3 гормональный статус считается положительным. Если сумма баллов <3, гормональный статус считается отрицательным. В обновленных протоколах 2023 г. отдельно выделена группа с низким уровнем экспрессии ER – от 1 до 10 %, что

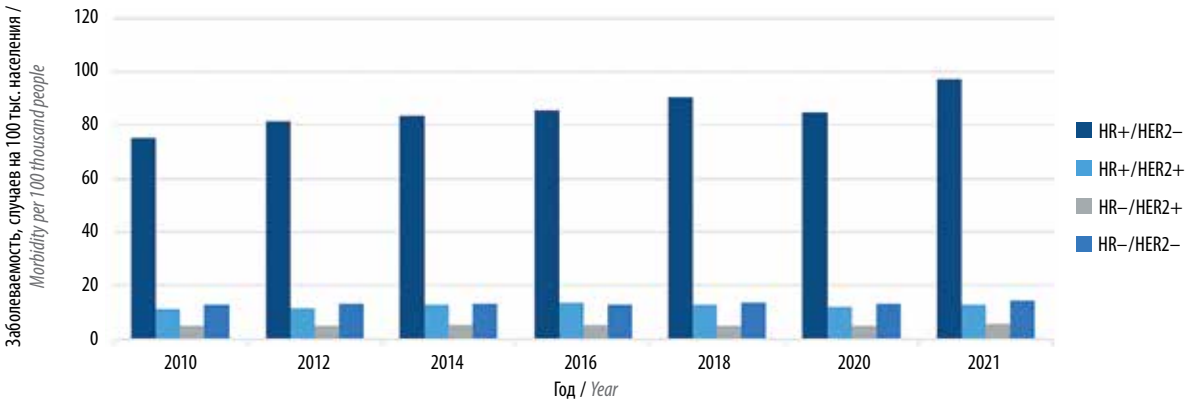


Рис. 2. *Показатели заболеваемости раком молочной железы в зависимости от подтипа опухоли*

Fig. 2. *Incidence of breast cancer depending on tumor subtype*

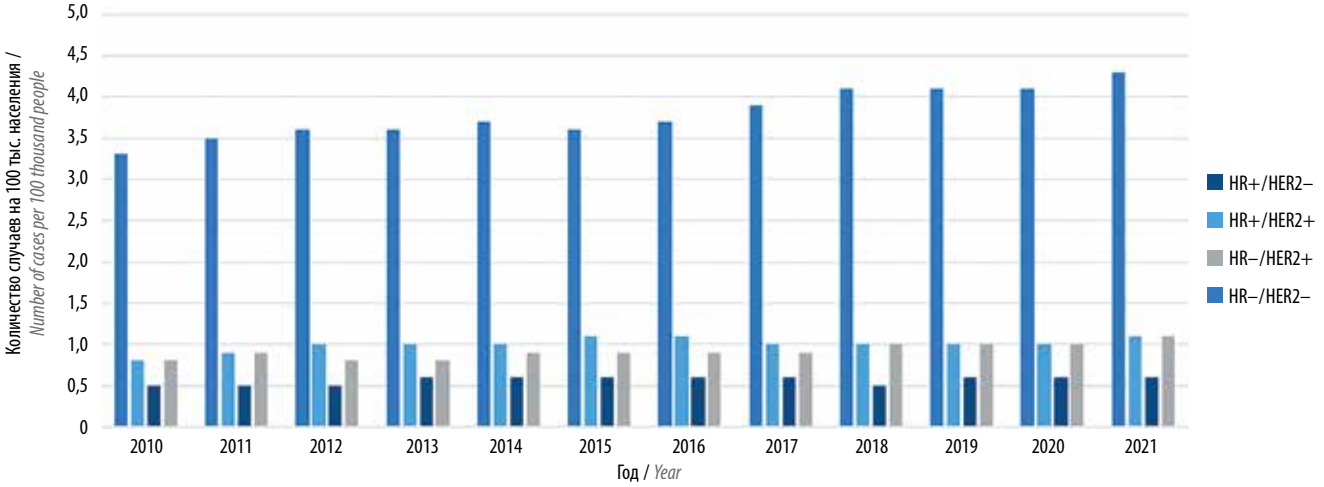


Рис. 3. *Количество зарегистрированных случаев метастатического рака молочной железы в зависимости от подтипа опухоли*

Fig. 3. *Number of registered cases of metastatic breast cancer depending on tumor subtype*

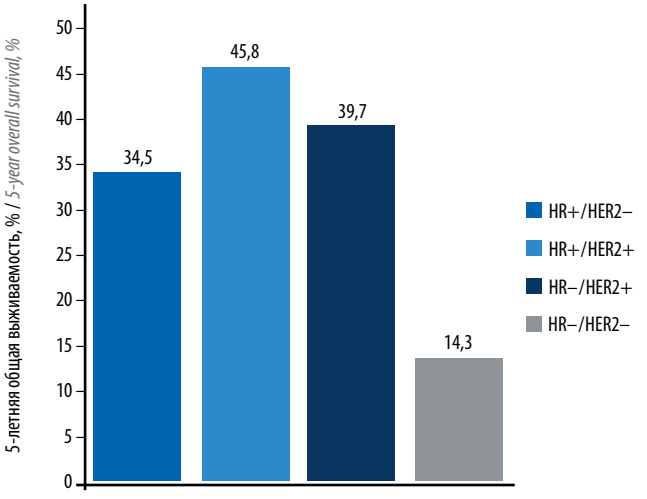


Рис. 4. *Показатели 5-летней общей выживаемости пациенток с метастатическим раком молочной железы в зависимости от подтипа опухоли*

Fig. 4. *5-year overall survival of patients with metastatic breast cancer depending on tumor subtype*

Таблица 2. *Система Allred для оценки экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона*

Table 2. *Allred system for evaluation of estrogen and progesterone receptor expression*

Баллы Score	Положительные клетки, % Positive cells, %	Интенсивность экспрессии Expression intensity	Оценка интенсивности Intensity score
	0	–	0
1	<1	Слабая Weak	1
2	От 1 до 10 Between 1 and 10	Умеренная Moderate	2
3	От 11 до 33 Between 11 and 33	Выраженная Strong	3
4	От 34 до 66 Between 34 and 66	–	–
5	≥67	–	–



Рис. 5. *Показатели 5-летней общей выживаемости пациенток с раком молочной железы вне зависимости от стадии болезни*

Fig. 5. *5-year overall survival of patients with breast cancer irrespective of disease stage*

связано с ограниченными данными об эффективности ГТ карцином с таким профилем экспрессии. Это особенно актуально для группы опухолей HR+/HER2+. Так, изменение порогового значения положительности HR с 1 до 10 %, по данным исследований PERTAIN, повышало эффективность ГТ [42], к аналогичным выводами пришли авторы исследования SYSUCC-002 [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов клинических исследований можно сделать вывод, что HR+/HER2+ РМЖ – отдельный подтип, обладающий уникальными клиническими и биологическими характеристиками и требующий особого подхода к терапии как на ранних стадиях, так и при метастатической болезни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wolff A.C., Somerfield M.R., Dowsett M. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in Breast Cancer American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists guideline update. Arch Pathol Lab Med 2023;147(9):993–1000. DOI: 10.5858/ARPA.2023-0950-SA
2. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H. 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. Arch Pathol Lab Med 2018;142(11):1364–82. DOI: 10.5858/ARPA.2018-0902-SA
3. Howlader N., Cronin K.A., Kurian A.W. et al. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018;27(6):619–26. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0627
4. Johansson A.L.V., Trewin C.B., Fredriksson I. et al. In modern times, how important are breast cancer stage, grade and receptor subtype for survival: a population-based cohort study. Breast Cancer Res 2021;23(17):1–10. DOI: 10.1186/S13058-021-01393-z
5. Arpino G., Wiechmann L., Osborne C.K. et al. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. Endocr Rev 2008;29(2):217–33. DOI: 10.1210/er.2006-0045
6. Pegram M., Jackisch C., Johnston S.R.D. Estrogen/HER2 receptor crosstalk in breast cancer: combination therapies to improve outcomes for patients with hormone receptor-positive/HER2-positive breast cancer. NPJ Breast Cancer 2023;9(1):45. DOI: 10.1038/s41523-023-00533-2
7. Giuliano M., Trivedi M.V., Schiff R. Bidirectional crosstalk between the estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 signaling pathways in breast cancer: molecular basis and clinical implications. Breast Care (Basel) 2013;8(4):256–62. DOI: 10.1159/000354253
8. Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):10–29. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29
Paltuev R.M. Biological rationale for a patient-specific approach in the treatment of breast cancer. Clinical value of novel biomarkers of breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2019;15:10–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29
9. Montemurro F., Di Cosimo S., Arpino G. Human epidermal growth factor receptor 2 (her2)-positive and hormone receptor-positive breast cancer: new insights into molecular interactions and clinical implications. Ann Oncol 2013;24(11):2715–24. DOI: 10.1093/annonc/mdt287
10. Wu V.S., Kanaya N., Lo C. et al. From bench to bedside: what do we know about hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer? J Steroid Biochem Mol Biol 2015;153:45–53. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.05.005

11. Lønning P.E. Poor-prognosis estrogen receptor- positive disease: present and future clinical solutions. Ther Adv Med Oncol 2012;4(3):127–37. DOI: 10.1177/1758834012439338
12. Fan Y., Wang Y., He L. et al. Clinical features of patients with HER2-positive breast cancer and development of a nomogram for predicting survival. ESMO Open 2021;6(4):100232. DOI: 10.1016/J.ESMOOP.2021.100232
13. Dittrich A., Gautrey H., Browell D. et al. The HER2 signaling network in breast cancer – like a spider in its web. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2014;19(3-4):253–70. DOI: 10.1007/s10911-014-9329-5
14. Caldon C.E., Daly R.J., Sutherland R.L. et al. Cell cycle control in breast cancer cells. J Cell Biochem 2006;97(2):261–74. DOI: 10.1002/jcb.20690
15. Swain S.M., Shastry M., Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. Nat Rev Drug Discov 2023;22(2):101–26. DOI: 10.1038/s41573-022-00579-0
16. Larionov A.A. Current therapies for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer patients. Front Oncol 2018;8:89. DOI: 10.3389/fonc.2018.00089
17. Liang Y., Liu X., Yun Z. et al. Endocrine therapy plus HER2-targeted therapy, another favorable option for HR+/HER2+ advanced breast cancer patients. Ther Adv Med Oncol 2024;16:17588359231220501. DOI: 10.1177/17588359231220501
18. Kolarova I., Vanasek J., Odrazka K. et al. Therapeutic significance of hormone receptor positivity in patients with her-2 positive breast cancer. Biomedical Papers 2019;163:285–92. DOI: 10.5507/bp.2019.060
19. Vaz-Luis I., Ottesen R.A., Hughes M.E. et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. Breast Cancer Res 2012;14(5):R129. DOI: 10.1186/bcr3324
20. Vici P., Pizzuti L., Natoli C. et al. Triple positive breast cancer: a distinct subtype? Cancer Treat Rev 2015;41(2):69–76. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.12.005
21. Giobbie-Hurder A., Price K.N., Gelber R.D. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. Clin Trials 2009;6(3):272–87. DOI: 10.1177/1740774509105380
22. Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. et al. Adjuvant letrozole *versus* tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. Lancet Oncol 2008;9(1):23–8. DOI: 10.1016/S1470
23. Mauriac L., Keshaviah A., Debled M. et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol 2007;18(5):859–67. DOI: 10.1093/ANNONC/MDM001
24. Baum M., Buzdar A.U., Cuzick J. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002;359(9324): 2131–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09088-8
25. Dowsett M., Allred C., Knox J. et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. J Clin Oncol 2008;26(7):1059–65. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9437
26. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20(3):719–26. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.719
27. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344(11): 783–92. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101
28. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet 2017;389(10075): 1195–205. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2
29. Nader-Marta G., Debien V., Eiger D. et al. Outcomes of patients with small and node-negative HER2-positive early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy and anti-HER2 therapy – a sub-analysis of the ALTTO study. Br J Cancer 2022;127(10):1799–807. DOI: 10.1038/s41416-022-01963-8
30. Loi S., Dafni U., Karlis D. et al. Effects of estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 levels on the efficacy of trastuzumab a secondary analysis of the HERA trial. JAMA Oncol 2016;2(8):1040–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0339
31. Rediti M., Fernandez-Martinez A., Venet D. et al. Immunological and clinicopathological features predict HER2-positive breast cancer prognosis in the neoadjuvant NeoALTTO and CALGB 40601 randomized trials. Nat Commun 2023;14(1):7053. DOI: 10.1038/s41467-023-42635-2
32. Huober J., Holmes E., Baselga J. et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1–06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. Eur J Cancer 2019;118: 169–77. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.038
33. Fumagalli D., Venet D., Ignatiadis M. et al. RNA sequencing to predict response to neoadjuvant anti-HER2 therapy a secondary analysis of the NeoALTTO randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017;3(2):227–34. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3824
34. Bianchini G., Kiermaier A., Bianchi G.V. et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel *versus* trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Breast Cancer Res 2017;19(1):16. DOI: 10.1186/s13058-017-0806-9
35. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
36. Shagisultanova E., Crump L.S., Borakove M. et al. Triple targeting of breast tumors driven by hormonal receptors and HER2. Mol Cancer Ther 2022;21(1):48–57. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0098
37. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. et al. Trastuzumab plus anastrozole *versus* anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 2009;27(33):5529–37. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6847
38. Huober J., Fasching P.A., Barsoum M. et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial. Breast 2012;21(1):27–33. DOI: 10.1016/j.breast.2011.07.006
39. Johnston S.R.D., Hegg R., Im S.-A. et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: updated results of ALTERNATIVE. J Clin Oncol 2017;36(8):741–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7824
40. Swain S.M., Kim S.B., Cortés J. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013;14(6):461–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.

41. Swain S.M., Miles D., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21(4):519–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0
42. Arpino G., de la Haba Rodríguez J., Ferrero J.M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and an aromatase inhibitor for HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic/locally advanced breast cancer: PERTAIn final analysis. Clin Cancer Res 2023;29(8):1468–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1092
43. Hua X., Bi X.W., Zhao J.L. et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for patients with hormone receptor-positive and HER2-positive metastatic breast cancer (SYSUCC-002). Clin Cancer Res 2022;28(4):637–45. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3435
44. Tolaney S.M., Goel S., Appiah A.K. et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant *versus* trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with HR+, HER2+ advanced breast cancer: plain language summary of the monarcHER study. Future Oncol 2023;19(35):2341–8. DOI: 10.2217/FON-2023-0078
45. Metzger O., Mandrekar S., Loibl S. et al. Abstract OT3-02-07: PATINA: a randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib + anti-HER2 therapy + endocrine therapy (ET) *versus* anti-HER2 therapy + ET after induction treatment for hormone receptor positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). Cancer Res 2019;79(4 Supplement): OT3-02-7. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-OT3-02-07
46. Janni W., Fehm T., Müller V. et al. Abstract PD18-07: omission of chemotherapy in the treatment of HER2-positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer – interim results from the randomized phase 3 DETECT V trial. Cancer Res 2023; 83(5 Supplement): PD18-07. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-PD18-07
47. Atallah N.M., Alsaleem M., Toss M.S. et al. Differential response of HER2-positive breast cancer to anti-HER2 therapy based on HER2 protein expression level. Br J Cancer 2023;129(10):1692–705. DOI: 10.1038/s41416-023-02426-4
48. Schedin T.B., Borges V.F., Shagisultanova E. Overcoming therapeutic resistance of triple positive breast cancer with CDK4/6 inhibition. Int J Breast Cancer 2018;2018:7835095. DOI: 10.1155/2018/7835095
49. Surveillance Research Program NCI. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. SEER Incidence Data, November 2023 Submission (1975–2021), SEER 22 Registries 2024. Available at: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer
50. Parise C.A., Bauer K.R., Brown M.M. et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. Breast J 2009;15(6):593–602. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x
51. Cheang M.C.U., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res 2008;14(5):1368–76. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658
52. Fitzgibbons P.L., Connolly J.L. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the breast. College of American Pathologists, 2023. Available at: https://documents.cap.org/documents/Breast.Bmk_1.5.0.1.REL_CAPCP.pdf
53. Harvey J.M., Clark G.M., Osborne C.K. et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 1999;17(5):1474–81. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1474

Вклад авторов
Мусатов А. А.: сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;
Кудайбергенова А. Г.: разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование статьи.
Authors' contributions
Musatov A. A.: collection and processing of material, article writing and editing;
Kudaybergenova A. G.: concept and design development, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Мусатов А. А. / Musatov A. A.: https://orcid.org/0000-0003-3056-9313
Кудайбергенова А. Г. / Kudaybergenova A. G.: https://orcid.org/0000-0001-7797-088X

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.08.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 24.11.2025.
Article submitted: 29.08.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 24.11.2025.