

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 4

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы: современные достижения в понимании этиологии, прогностической ценности и терапевтических возможностей

М.М. Омаров, В.В. Трусова, Л.М. Агабекян, И.Р. Газиев, З.М. Алибекова,
Л.А. Айвазян, Э.А. Сафарова, А.М. Аджигулова, А.А. Дармилова,
Э.К. Ханмухометова, И.Р. Иванова, В.И. Пигарева

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Для контактов: Махмуд Магомедович Омаров, e-mail: mahmyd00000@gmail.com

Резюме

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное онкологическое заболевание, занимающее лидирующую позицию среди причин смерти от рака. Ранняя диагностика критически важна для успешного лечения. Современные молекулярно-генетические исследования произвели революцию в онкологии, позволив классифицировать РМЖ на различные подтипы, тем самым кардинально изменив подход к терапии.

Цель: проанализировать литературные данные, посвященные актуальной информации о молекулярно-генетических маркерах РМЖ и перспективам их использования для диагностики и лечения РМЖ.

Материалы и методы. Поиск информации проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA в базах данных PubMed/MEDLINE, eLibrary и Google Scholar с использованием ключевых слов на русском и английском языках: «рак молочной железы», «ранний рак молочной железы», «молекулярные маркеры опухолевых клеток», «химиотерапия», «гормонотерапия», «рецепторы эстрогенов и прогестерона», «трижды негативный рак молочной железы», «неоадъювантная химиотерапия», «полный патоморфологический ответ», «иммуногистохимия», «breast cancer», «early breast cancer», «molecular markers of tumor cells», «chemotherapy», «hormone therapy», «estrogen and progesterone receptors», «triple-negative breast cancer», «neoadjuvant chemotherapy», «complete pathological response», «immunohistochemistry». В обзор включались статьи, опубликованные в рецензируемых изданиях, содержащие оригинальные данные по молекулярной диагностике РМЖ. Всего отобрано 39 публикаций.

Результаты. Установлена высокая диагностическая и прогностическая значимость мутаций в генах *BRCA1/2*, *PIK3CA*, *TP53*, *CHEK2*, *PALB2* и *ESR1*, а также экспрессии маркеров PD-L1, TIL и Foxp3+ Treg. Современные технологии, включая жидкостную биопсию, анализ циркулирующих опухолевых клеток и циркулирующей опухолевой ДНК, позволяют формировать молекулярный профиль опухоли в реальном времени. Это существенно расширяет возможности персонализированного подхода к терапии. HER2-low подтип и мутации *ESR1* требуют индивидуальных стратегий лечения.

Заключение. Современные молекулярные маркеры РМЖ становятся основой точной диагностики, стратификации риска и персонализированной терапии. Несмотря на значительный научный прогресс, остаются актуальными вопросы доступности молекулярной диагностики, стандартизации процедур и внедрения новых технологий в клиническую практику. Необходима системная поддержка для интеграции молекулярных методов в стандартные протоколы лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, РМЖ, молекулярные маркеры опухолевых клеток, ген рака молочной железы, *BRCA*, маркер клеточной пролиферации Ki-67, рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, HER2, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, PD-L1, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, TIL

Для цитирования: Омаров М.М., Трусова В.В., Агабекян Л.М., Газиев И.Р., Алибекова З.М., Айвазян Л.А., Сафарова Э.А., Адзигулова А.М., Дармилова А.А., Ханмухометова Э.К., Иванова И.Р., Пигарева В.И. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы: современные достижения в понимании этиологии, прогностической ценности и терапевтических возможностей. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(4):575–589. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.631>.

Molecular genetic markers of breast cancer: current advances in understanding the etiology, prognostic value, and therapeutic opportunities

Makhmud M. Omarov, Vladislava V. Trusova, Lusine M. Agabekyan, Ismail R. Gaziev, Zaira M. Alibekova, Luiza A. Aivazyan, Ella A. Safarova, Alina M. Adzhigulova, Azarina A. Darmilova, Elza K. Khanmukhometova, Inna R. Ivanova, Valeriya I. Pigareva

*Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
310 Mira Str., Stavropol 355017 Russia*

Corresponding author: Makhmud M. Omarov, e-mail: mahmyd00000@gmail.com

Abstract

Introduction. Breast cancer (BC) is the most common oncology pathology that holds a leading place among the causes of cancer death. Early diagnosis is critically important for successful treatment. Current molecular genetic research has revolutionized oncology allowing to classify breast cancer into various subtypes and, thereby, radically changing the approach to therapy.

Aim: to analyze the literature data on up-to-date information regarding the molecular genetic BC markers and the prospects of their use for BC diagnostics and treatment.

Materials and Methods. In accordance with the PRISMA guidelines, a systematic search was conducted in the PubMed/MEDLINE, eLibrary, and Google Scholar databases using Russian and English keywords: «breast cancer», «early breast cancer», «molecular markers of tumor cells», «chemotherapy», «hormone therapy», «estrogen and progesterone receptors», «triple-negative breast cancer», «neoadjuvant chemotherapy», «complete pathological response», «immunohistochemistry». Peer-reviewed publications in Russian or English containing original data on BC molecular diagnostics were included, with total of 39 publications selected for analysis.

Results. High diagnostic and prognostic value was found for mutations in the *BRCA1/2*, *PIK3CA*, *TP53*, *CHEK2*, *PALB2*, and *ESR1* genes, as well as for the expression of PD-L1, TIL (tumor-infiltrating lymphocytes), and Foxp3+ regulatory T cell levels. Modern technologies such as liquid biopsy, analysis of circulating tumor cells, and circulating tumor DNA allow for real-time tumor molecular profiling. This markedly expands the potential for personalized treatment strategies. HER2-low subtype and *ESR1* mutations require individualized therapeutic approaches.

Conclusion. BC molecular markers have become a cornerstone for accurate diagnosis, risk stratification, and personalized therapy. Despite substantial research advances, the accessibility of molecular diagnostics, standardization of procedures, and integration of innovative technologies into clinical practice remain pressing issues. Systemic support is needed to implement molecular techniques into standard care protocols and ensure their broader application in real-world oncology settings.

Keywords: breast cancer, BC, molecular markers of tumor cells, breast cancer gene, *BRCA*, cell proliferation marker Ki-67, human epidermal growth factor receptor 2, HER2, programmed cell death receptor ligand 1, PD-L1, tumor-infiltrating lymphocytes, TIL

For citation: Omarov M.M., Trusova V.V., Agabekyan L.M., Gaziev I.R., Alibekova Z.M., Aivazyan L.A., Safarova E.A., Adzhigulova A.M., Darmilova A.A., Khanmukhometova E.K., Vanova I.R., Pigareva V.I. Molecular genetic markers of breast cancer: current advances in understanding the etiology, prognostic value, and therapeutic opportunities. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcja = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(4):575–589. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.631>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Собранные наборы данных в Атласе генома рака выявляют основополагающие данные для идентификации новых биомаркеров рака молочной железы (РМЖ). По последним данным были выявлены 14 матричных РНК (мРНК) с пониженной экспрессией и 6 мРНК с повышенной экспрессией. Современные генетические исследования РМЖ сосредоточены на генах *BRCA*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51*, *BARD1* и *TP53*.
- ▶ Введенная тройная классификация статуса рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) – HER2-low (низкая экспрессия) и положительный HER2+ отражает новые подходы в терапии, так как точное определение уровня экспрессии HER2 важно для персонализации лечения пациентов.
- ▶ Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL) признаются значимым прогностическим фактором на ранних стадиях трижды негативного РМЖ (ТНРМЖ); их определение может стать стандартным параметром.

Что нового дает статья?

- ▶ Количественная оценка циркулирующих опухолевых клеток (СТК) на основе баз данных системы CellSearch® обладает самым высоким уровнем клинической валидации и является надежным источником информации о текущих метастатических поражениях в отношении подсчета клеток и молекулярной характеристики. Использование подобных систем позволяет проводить мониторинг в реальном времени, определять отдельные биомаркеры и их комбинации.
- ▶ TIL, PD-L1, и Foxp3+ Treg были подтверждены как независимые прогностические факторы РМЖ. Соматические мутации *PIK3CA* являются предиктором ответа на ингибиторы PI3K при метастатическом РМЖ ER+ и HER2-. TIL является первым биологическим прогностическим биомаркером для ранней стадии ТНРМЖ. Определяется связь между высоким уровнем TIL и более благоприятным прогнозом.
- ▶ Предшествующая эндокринная терапия ингибиторами ароматазы, тамоксифеном, фулвестрантом может привести к мутации *ESR1* и резистентности к терапии. Полностью пероральная комбинация элацестранта + алпелизиб в сочетании с предварительным лечением клинически эффективна у пациентов с мутациями *ESR1* и *PIK3CA*.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В перспективе возможно расширение одновременного обнаружения до 100 мутаций во многих генах и может применяться для массового анализа СТК и циркулирующей опухолевой ДНК.
- ▶ Информация о характеристиках стволовых клеток РМЖ, основных факторах и опухолевого микроокружения позволит изучить новые методы воздействия на механизмы превращения стволовой клетки в опухолевую и разработать методы лечения.
- ▶ Комплексный анализ TIL и PD-L1 может быть применен для выявления показаний к терапии с применением ингибиторов PD-1/PD-L1.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The datasets collected in The Cancer Genome Atlas reveal foundational data for identifying new biomarkers for breast cancer (BC). According to the latest data, 14 and 6 messenger RNA (mRNA) with downregulated and upregulated expression, respectively, were identified. Current BC-related genetic studies focus on assessing *BRCA*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51*, *BARD1*, and *TP53* genes.
- ▶ The introduced triple classification of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status – HER2-low (low expression), and HER2+ positive mirrors new approaches in therapy, because precisely identified HER2 expression levels is crucial for personalized patient treatment.
- ▶ Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) are recognized as a significant prognostic factor in the early stages of triple-negative BC (TNBC) that may become assessed as a standard parameter.

What are the new findings?

- ▶ Quantitative assessment of circulating tumor cells (CTC) relying on system CellSearch® databases shows a peak level of clinical validation being a secure data source on current metastatic lesions for cell counting and molecular characterization. The use of such systems allows for real-time monitoring, identify individual biomarkers and their combinations.
- ▶ TIL, PD-L1, and Foxp3+ Treg have been confirmed as independent BC prognostic factors. Somatic mutations in *PIK3CA* are a predictor of response to PI3K inhibitors in metastatic breast cancer ER+ and HER2-. TIL is the first biological prognostic biomarker for early-stage TNBC. A link between high TIL level and a more favorable prognosis is established.
- ▶ Prior endocrine therapy with aromatase inhibitors, tamoxifen, and fulvestrant can lead to *ESR1* mutations and therapy resistance. A fully oral combination of elacestrant and alpelisib, in conjunction with prior treatment, is clinically effective in patients with *ESR1* and *PIK3CA* mutations.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ In the future, the simultaneous detection could potentially expand to encompass up to 100 mutations across many genes and might be used for large-scale analysis of CTC and circulating tumor DNA levels.
- ▶ Information about the characteristics of BC stem cells, main factors, and tumor microenvironment, will allow exploring new methods to impact the mechanisms of stem cell tumor transformation and develop treatment methods.
- ▶ A comprehensive analysis of TIL and PD-L1 levels may be utilized to reveal indications for therapy using PD-1/PD-L1 inhibitors.

Введение / Introduction

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественное новообразование, образующееся из эпителиальных клеток молочной железы. РМЖ занимает лидирующую позицию в структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации. В период 2023–2024 гг. число новых случаев РМЖ в России в год составило около 60000–65000. За последние 10–15 лет наблюдается стабильный рост заболеваемости РМЖ в России на уровне примерно 1–2 % в год. Смертность от РМЖ в России составляет примерно 15–20 % от общего числа случаев. Помимо этого, данное заболевание занимает первое место среди причин смертности от онкологических заболеваний –10–12 % [1].

В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано на 1–2 стадиях. В 2018 г. данный показатель составил 71,2 %, тогда как в 2008 г. показатель составлял 62,7 % [1]. Глобальная инициатива по борьбе с РМЖ (англ. Global Breast Cancer Initiative, GBCI) стремится к достижению снижения показателя смертности от РМЖ на 2,5 % в год.

За период 2010–2020 гг. заболеваемость медленно, но неуклонно росла, хотя все больше случаев выявляется на ранних стадиях, что значительно повышает шансы на выздоровление. Ранняя диагностика критически важна, поскольку эффективность лечения напрямую зависит от стадии заболевания: чем раньше обнаружен рак, тем выше вероятность полного излечения [1]. Эффективность излечения напрямую зависит от стадии: первая дает шансы на выздоровление почти в 96 % случаев, вторая – в 80–90 %, третья – в 60–80 %.

Понимание РМЖ претерпело революционные изменения благодаря молекулярно-генетическим исследованиям, которые позволили выделить основные подтипы РМЖ на основе анализа экспрессии генов, а также программных процессов в развитии. Классификация РМЖ основана на изучении рецептора эстрогена (англ. estrogen receptor, ER), рецептора прогестерона (англ. progesterone receptor, PR) и рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (англ. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), действующих на поверхности или внутри опухолевых клеток. При углубленном изучении характеристику подтипов РМЖ дополнили молекулярными маркерами – иммуногистохимическими (маркер пролиферации Киль 67; англ. marker of proliferation Kiel 67, Ki-67), геномными (гены РМЖ *BRCA1* и *BRCA2*; англ. breast cancer 1, breast cancer 2; ген фосфоинозитид-3-киназы; англ. phosphoinositide 3-kinase, *PIK3CA*) и иммунологическими (инфильтрирующие опухоль лимфоциты; англ. tumor infiltrating lymphocytes, TIL; лиганд 1 рецептора программируемой клеточной гибели; англ. programmed death-ligand 1, PD-L1) [2].

Перед исследователями стоит ряд сложных задач:

- выявление рака на ранней стадии, разработка более специфичных методов скрининга, а также выделение групп пациенток, имеющих генетическую предрасположенность к возникновению РМЖ [3, 4];
- разработка более специфичных генетических тестов и методов гистологического исследования опухоли для выявления подтипов, мутаций, степени злокачественности РМЖ, разработка персонализированного лечения [5, 6];
- снижение количества диагностических ошибок, ассоциированных с субъективным мнением конкретного специалиста и нарушением методики проведения исследований [7, 8];
- мониторинг лечения и прогрессирования заболевания, прогнозирование вероятности рецидива и метастазирования [9, 10].

Цель: проанализировать литературные данные, посвященные актуальной информации о молекулярно-генетических маркерах РМЖ и перспективам их использования для диагностики и лечения РМЖ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Поиск информации осуществлялся в электронных базах данных PubMed/MEDLINE, eLibrary и Google Scholar с использованием ключевых слов на русском и английском языках: «рак молочной железы», «ранний рак молочной железы», «молекулярные маркеры опухолевых клеток», «химиотерапия», «гормонотерапия», «рецепторы эстрогенов и прогестерона», «трижды негативный рак молочной железы», «неoadъювантная химиотерапия», «полный патоморфологический ответ», «иммуногистохимия», «breast cancer», «early breast cancer», «molecular markers of tumor cells», «chemotherapy», «hormone therapy», «estrogen and progesterone receptors», «triple-negative breast cancer», «neoadjuvant chemotherapy», «complete pathological response», «immunohistochemistry». Поиск публикаций проводился согласно рекомендациям PRISMA. Авторы независимо друг от друга занимались поиском публикаций, при возникновении разногласий решение принималось путем консенсуса. Временной интервал поиска: с момента основания соответствующей базы данных по ноябрь 2024 г. В результате поиска было найдено 55122 публикаций. Проводился анализ результатов исследований, а также анализ литературы в отобранных исследованиях.

На этапе идентификации исключали дубликаты. На этапе скрининга анализировали названия, аннотации статей, ключевые слова, соответствующие исследуемой теме.

На приемлемость оценивали 361 полнотекстовую статью. Критерии включения источников в обзор: публикации на русском или английском языке, опубли-

кованные в рецензируемом научном издании; источник представляет собой оригинальное исследование с участием людей, описание клинического случая, обзор литературы; исследование включает в себя вышеуказанные ключевые слова; в исследовании изучаются молекулярные маркеры опухолевых клеток РМЖ; статья описывает возможности жидкостной биопсии при диагностике РМЖ; в исследовании описываются возможности эндокринной терапии и химиотерапии РМЖ, а также методы преодоления устойчивости к ним. В итоге в обзор были включены 39 публикаций. Алгоритм отбора проиллюстрирован на **рисунке 1**.

Результаты / Results

Подтипы рака молочной железы / Breast cancer types

Молекулярные подтипы РМЖ были определены в соответствии с классификацией, представленной в Клинических рекомендациях «Рак молочной железы» Минздрава России [11]:

- люминальный А подтип, эстрогензависимый, неагрессивный, характеризуется отсутствием избыточной экспрессии рецепторов белка HER2 (HER2–), статус ER положительный (ER+), PR положительный (PR+), низкая пролиферативная активность (экспрессия Ki-67 менее 20 %);
- люминальный В подтип, эстрогензависимый, агрессивный, характеризуется выраженной экспрессией рецепторов белка HER2 (HER2+), ER+ и/или PR+, высокая пролиферативная активность Ki-67 (более 20 %);

- HER2+ подтип, эстрогеннезависимый, агрессивный, HER2+, статус ER отрицательный (ER–), PR отрицательный (PR–), Ki-67 более 20 %;
- трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) подтип – эстрогеннезависимый, агрессивный, HER2–, ER–, PR–, Ki-67 более 20 %.

Генетические мутации рака молочной железы / Genetic mutations in breast cancer

Одним из современных методов обследования при подозрении на РМЖ является выполнение генетического исследования на наличие мутаций, увеличивающих риски развития заболевания. На данный момент изучено большое количество генов, ассоциированных с повышенным риском развития РМЖ, включая *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* (англ. Check point Kinase 2; Контрольная точка Киназа 2), *TP53* (англ. p53 protein; белок p53), *STK-11* (англ. serine/threonin kinase 11; серин/треонин киназа 11) [3].

Исследования по открытию опухолевых биомаркеров, основанные на анализе больших данных, активно продолжают. Собранные наборы данных РМЖ в Программе «Атлас генома рака» (англ. The Cancer Genome Atlas, TCGA) выявляют основополагающие данные для идентификации новых биомаркеров РМЖ. Профили матричной РНК (мРНК) из наборов данных TCGA были проанализированы с помощью Multi Experiment Viewer и GraphPad Prism [3].

По последним данным, с помощью анализа профиля дифференциально экспрессируемых (англ. differentially expressed, DE) мРНК были вы-

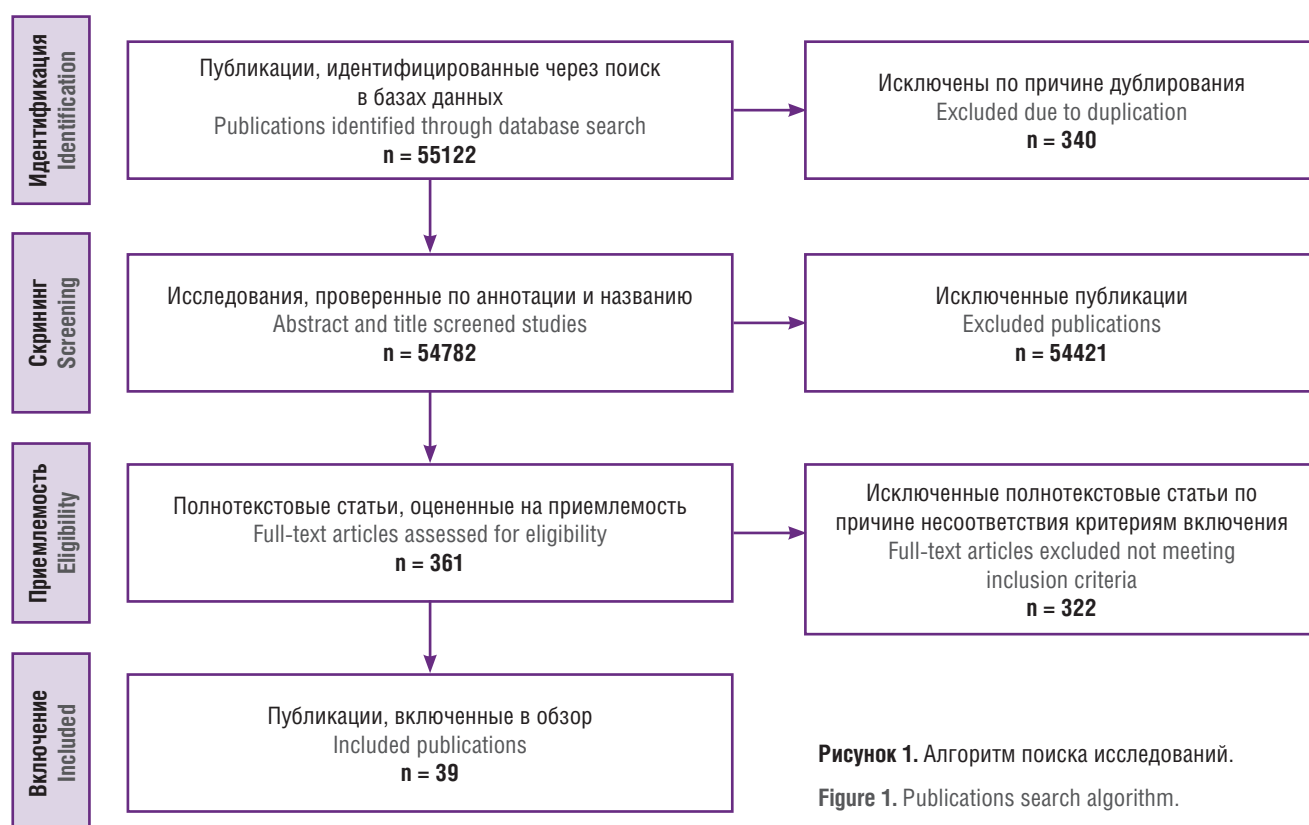


Рисунок 1. Алгоритм поиска исследований.

Figure 1. Publications search algorithm.

явлены 14 мПНК с пониженной экспрессией: HADH (англ. hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase; гидроксацил-коэнзим А дегидрогеназа), CPN2 (англ. carboxypeptidase N subunit 2; субъединица 2 карбоксипептидазы N), ADAM33 (англ. disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33; белок 33, содержащий домен дезинтегрина и металлопротеиназы), TDRD10 (англ. tudor domain containing 10; tudor домен-содержащий белок 10), SNF1LK29 (англ. serine/threonine-protein kinase SIK2; серин/треонин-протеинкиназа SIK2), HBA2 (англ. hemoglobin A2; гемоглобин A2), KCNIP2 (англ. Kv channel-interacting protein 2; белок 2, взаимодействующий с каналом Kv), EPB42 (англ. erythrocyte membrane protein band 4.2; белок мембраны эритроцитов полосы 4.2.), PYGM (англ. glycogen phosphorylase, muscle associated; гликогенфосфоорилаза, связанная с мышцами), CEP68 (англ. centrosomal protein of 68 kDa; центросомный белок 68 кДа), ING3 (англ. inhibitor of growth protein 3; ингибитор роста белка 3), EMCN (англ. endomucin; эндомуцин), SYF2 (англ. pre-mRNA splicing factor; фактор сплайсинга пре-мПНК) и DTWD1 (англ. domain containing 1; домен, содержащий 1) [3].

Выявлены 6 мПНК с повышенной экспрессией: ZNF8 (англ. zinc finger protein 8; белок цинкового пальца 8), TOMM40 (англ. mitochondrial import receptor subunit TOM40 homolog; субъединица рецептора митохондриального импорта гомолог TOM40), EVPL (англ. envoplakin; энвоплакин), EPN3 (англ. epsin 3; эпсин 3), AP1M2 (англ. adaptor related protein complex 1 subunit Mu 2; адаптерный белковый комплекс 1 субъединица Mu 2) и SPINT2 (англ. serine peptidase inhibitor Kunitz type 2; ингибитор протеазы типа Кунитца). В общей сложности 20 мПНК DE демонстрируют высокую диагностическую эффективность при РМЖ [3].

Наиболее известные мутации в зародышевых клетках, которые связаны с РМЖ, происходят в генах *BRCA1* и *BRCA2*, увеличивают общий риск заболевания на протяжении жизни до 70 %. Современные генетические исследования РМЖ включают использование геномных панелей, которые сосредоточены не только на генах *BRCA*, но также включают *PALB2* (англ. partner and localizer of BRCA2; партнер и локализатор *BRCA2*), *ATM* (англ. ataxiatel angiectasia mutated; мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок), *CHEK2*, *RAD51C* (англ. *RAD51* homolog C; гомолог C гена *RAD51*); *BARD1* (англ. BRCA1-associated RING domain protein 1; белок, ассоциированный с *BRCA1*), *TDRD10* (англ. Tudor domain containing 10; белок, содержащий тюдор-домен 10) и *TP53*. Белок-партнер *BRCA2* – *PALB2* обеспечивает его локализацию и стабильность. Мутации в одном из аллелей *PALB2* увеличивают риск РМЖ на 53 % [12].

Кумулятивный риск развития РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1* к 80 годам составляет 72 %, при этом риск развития рака яичников составляет 44 % и 40 % риск развития рака контралатеральной мо-

лочной железы. Для носителей мутации в гене *BRCA2* кумулятивный риск развития РМЖ составляет 69 %, риск развития рака яичников – 17 %, 26 % – риск развития рака контралатеральной молочной железы [13].

Учитывая значительное повышение рисков развития РМЖ при носительстве мутации в том или ином гене, рассматривается вопрос о внедрении в широкую практику профилактических операций, которые позволяют значительно снизить риски развития РМЖ [13].

Благодаря комплексному подходу к изучению мутаций генов стало возможным охарактеризовать сопутствующие изменения, взаимоисключающие события, терапевтический потенциал. Так, была выявлена взаимосвязь между *TP53-AURKA* (англ. Aurora kinase A; Аврора киназа А) и резистентностью к эндокринной терапии (ЭТ), связь между *BRCA1-MYC* (англ. proto-oncogene protein Мус; протоонкогенный белок Мус) зародышевой линии и повышенной чувствительностью к ингибиторам ферментов поли-АДФ-рибозополимеразы. Также обнаружена связь между *TP53-MYB* (англ. Myb-related protein B; связывающий Myb белок В) и устойчивостью к иммунотерапии. Эти данные позволяют разработать стратегии таргетного лечения, а также улучшить результаты лечения пациенток с учетом генетических взаимодействий [14].

Определение герминальных мутаций *BRCA* при ТНРМЖ может обеспечить улучшение выживаемости [15].

Инвазивная дуктальная карцинома и инвазивный лобулярный РМЖ характеризуются мутациями эпителиального кадгерина (англ. cadherin-1, *CDH1*) и диссоциированным паттерном роста. При ТНРМЖ и *HER2+* РМЖ идентифицируемые в опухоли и строме TIL имеют прогностическую ценность для ответа на химиотерапию [16].

Соматические мутации *PIK3CA* прогнозируют ответ на ингибиторы *PI3K* (англ. phosphatidylinositol-3-kinase; фосфатидилинозитол-3-киназа) при метастатическом РМЖ (мРМЖ) *ER+* и *HER2–* [17].

Воздействие на *ER* с помощью ЭТ является современным стандартом лечения *ER+* РМЖ и позволяет снизить смертность на 40 % [18]. Устойчивость к ЭТ остается серьезной проблемой при *ER+* РМЖ. Приобретенная мутация *ESR1* индуцируется в процессе химиотерапевтического лечения в 20–30 % случаев мРМЖ *ER+*, при раннем РМЖ (рРМЖ) *ER+* встречается реже (менее 1 % случаев). Около 15–20 % всех случаев ТНРМЖ связаны с герминальными мутациями в *BRCA1* или *BRCA2*. Мутации *PALB2* распространены примерно в 0,6–3,9 % случаев семейного РМЖ [19].

Одной из основных причин устойчивости к ЭТ являются мутации в гене *ESR1*, приводящие к постоянной транскрипционной активности и снижению чувствительности к ЭТ. Приобретенные мутации в лиганд-связывающем домене *ERα* рецептора альфа-эстрогена – *LBD ERα* (англ. estrogen alpha receptor ligand-binding domain *ERα*), называемые мутациями *ESR1*, могут

быть вызваны самой ЭТ, что приводит к устойчивости в ходе дальнейшей терапии. Доклинические модели и мультиомные подходы могут внести вклад в разработку новых терапевтических стратегий для преодоления *ESR1* мутаций и резистентности к ЭТ [20].

Общая частота встречаемости мутации *ESR1* составила 24 %, наиболее распространенная мутация – D538G. Предшествующая ЭТ ингибиторами ароматазы (ИА), тамоксифеном (ТАМ), фулвестрантом (ФУЛ) может привести к мутации *ESR1* и резистентности к терапии, что ведет к прогрессированию или рецидиву заболевания. Частота мутаций *ESR1* значительно выше у пациенток, получавших ранее схемы лечения, содержащие ИА, по сравнению с теми, кто получал схемы, не содержащие ИА. Мутации *ESR1* могут привести к развитию полной эндокринной резистентности к ИА, в то время как в случае ТАМ или ФУЛ наблюдается лишь частичная резистентность [20].

Также активирующие мутации часто становятся причиной резистентности к ЭТ при HR+ (англ. hormone receptor positive; положительный гормональный рецептор) и HER2– мПМЖ. Новые исследования показывают, что как старое, так и новое поколение селективных ингибиторов деградации эстрогена (англ. selective drugs to destroy estrogen receptors, SERD) демонстрируют лучшую эффективность у пациенток с HR+ и HER2– мПМЖ с наличием мутаций в гене *ERα* в отличие от традиционной терапии ингибиторами ароматазы. Жидкостная биопсия, в частности, позволяет через анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цДНК) минимально инвазивно выявлять мутации *ESR1*. В ходе исследований PADA-1 и EMERALD применялись различные молекулярные техники, такие как цифровая капельная полимеразная цепная реакция (англ. digital droplet polymerase chain reaction, ddPCR) и секвенирование нового поколения (англ. next-generation sequencing, NGS) для оценки мутационного статуса *ESR1* в цДНК. Каждый метод имеет свои преимущества и ограничения: ddPCR обладает высокой чувствительностью при выявлении специфических мутаций, в то время как NGS позволяет охватить весь спектр мутаций *ESR1*. Важна аккуратная обработка образцов, так как стабильность цДНК может меняться. Также важно выявлять субклональные мутации *ESR1*, так как они могут существенно влиять на резистентность к терапии и чувствительности к SERD [3].

Существует острая необходимость в оптимизации стратегий тестирования *ESR1* в образцах жидкостной биопсии при HR+/HER2– мПМЖ, а также во внедрении четко установленного технического процесса обнаружения мутаций в *ESR1* и стандартизации описания обнаруженной молекулярной патологии. Это позволит актуализировать имеющиеся руководства для представления результатов тестирования *ESR1* на цДНК в образцах жидкостной биопсии при HR+/HER2– мПМЖ [4].

Анализ жидкостной биопсии, основанный на изучении циркулирующих опухолевых клеток (англ. circulating tumor cells, CTC) и цДНК, представляет собой инструмент для динамического молекулярного профилирования пациенток с РМЖ. Было проведено прямое сравнение мутаций *PIK3CA* (E545K – замена глутаминовой кислоты (E) на лизин (K) в позиции 545), H1047R – миссенс-мутация, аминокислота гистидин (H) заменяется на аргинин (R) на позиции 1047, missense mutation 1047) в EpCAM (англ. epithelial cell adhesion molecule; молекула клеточной адгезии эпителия) в CTC и парной цДНК из плазмы у пациенток с РМЖ. Авторы использовали высокочувствительный и специфичный анализ для выявления мутаций *PIK3CA* у 77 пациенток с рПМЖ и 73 пациенток с мПМЖ, а также у 40 здоровых доноров. Мутации *PIK3CA* в CTC и цДНК из плазмы сравнивались с ДНК, выделенной из CTC базы данных системы CellSearch® [21]. Результаты показали, что мутации *PIK3CA* в цДНК были обнаружены у 39 % пациенток с ранними стадиями и у 47,9 % пациенток с мПМЖ, тогда как у здоровых доноров мутации выявлены не были. Сравнение ДНК из системы CellSearch® и соответствующих плазменных образцов показало низкую согласованность при рПМЖ (около 48 %), но более высокую при мПМЖ (66,6 %). В некоторых случаях мутации *PIK3CA* были обнаружены в образцах, отрицательных по CTC в системе CellSearch®. Таким образом, обнаружение высокораспространенных мутаций *PIK3CA* в CTC и плазме цДНК при рПМЖ и мПМЖ обеспечивает дополнительную информацию для понимания заболевания [21].

Резистентность РМЖ к ЭТ, помимо мутаций в гормон-связывающем участке *ERα*, может наступить из-за характера взаимодействий между клетками рака и окружающей средой опухоли (англ. tumor microenvironment, TME). Исследователи провели эксперименты, где сочетали нормальные фибробласты (англ. normal fibroblasts, NF) и фибробласты из образцов РМЖ (англ. cancer-associated fibroblasts, CAF; опухоль-ассоциированные фибробласты) с клетками РМЖ MCF-7 (англ. Michigan Cancer Foundation; линия клеток рака молочной железы человека, полученная в Фонде по изучению рака штата Мичиган), которые прошли CRISPR (англ. clustered regularly interspaced short palindromic repeats; сгруппированные короткие палиндромные повторы с регулярными промежутками) – редактирование для выявления мутации Y537S (замена в лиганд-связывающем домене эстрогенового рецептора аминокислоты тирозин (Y) на серин (S) в позиции 537; replacement of the aminoacid tyrosine (Y) with serine (S) at position 537 in the ligand-binding domain of estrogen receptors). Использовались методы масс-спектрометрии и анализ Metacore. Кондиционированная среда (англ. conditioned medium, CM), содержащая мутантные клетки (англ. mutant cells, MC), повлияла на поведение NF и CAF. В общей

сложности 198 белков оказались дерегулированными, среди них главная роль принадлежит белку YAP1 (англ. yes-associated protein 1; yes-ассоциированный белок 1), который стал центральным элементом в сети взаимодействий. Увеличение активности и количества белка YAP1 подтверждено в NF, обработанных CM с Y537S. Активация YAP1 перекрестно взаимодействует с рецептором фактора роста инсулина-1. Иммунодепрессия рецептора фактора роста инсулина уменьшает повышенную экспрессию YAP1. MC показали значительный рост и увеличение жизнеспособности при взаимодействии с NF и CAF-CM. В экспериментах на MC, связанных с CAF-CM, наблюдалось быстрое увеличение объема опухоли по сравнению с другими клетками. Влияние MC на превращение фибробластов в CAF обусловлено активностью YAP, которая может стать новым направлением лечения, особенно для пациенток с мРМЖ, у которых часто встречается мутация Y537S [22].

С целью изучения экспрессии и функции circRNA_000166 (англ. circular RNA in which the 3' and 5' ends form a closed structure; кольцевая РНК, в которой 3'- и 5'-концы образуют замкнутую структуру) при РМЖ, а также понимания молекулярных механизмов действия и клинической значимости, были проанализированы уровни экспрессии circRNA_000166, miR-326 (англ. microRNA precursor family 326; семейство предшественников микроРНК 326), miR-330-5p (англ. microRNA precursor family 330-5p; семейство предшественников микроРНК 330-5p), мРНК и ELK1 (англ. ETS Like-1 белок Elk-1; транскрипционный фактор ETS E26). Результаты показали, что circRNA_000166 обладает высокой экспрессией в тканях молочной железы и продемонстрировала обратную корреляцию с уровнями miR-326/miR-330-5p, но положительную с уровнем мРНК ELK1. Чем выше экспрессия мРНК ELK1 в тканях, тем меньше уровень miR-326/miR-330-5p. Су-

щественным оказалось то, что circRNA_000166 является мишенью miR-326 и miR-330-5p, а ELK1 – мишенью miR-326 и miR-330-5p в раковых клетках. Высокий уровень circRNA_000166 ассоциировался с увеличением размера опухоли, стадией по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (англ. tumor, nodus, metastasis), с гистологическими характеристиками опухоли и наличием метастазов в лимфатических узлах, а низкие уровни – с ухудшением показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациенток с РМЖ. В клетках РМЖ также выявлено высокое содержание circRNA_000166, при ее подавлении уменьшалась пролиферация и миграция клеток, а апоптоз усиливался через miR-326/ELK1 и miR-330-5p/ELK1 пути в лабораторных условиях [23].

При диагностике мРМЖ большую ценность имеет оценка PD-L1 для прогнозирования ответа на ингибиторы контрольных точек. TIL и PD-L1 могут быть оценены в соответствии с международными стандартами [24].

Примерно у 40–50 % пациенток с ТНРМЖ наблюдается полный патоморфологический ответ (ППО) после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Определение биомаркеров, прогнозирующих ответ на НАХТ, может быть полезным для персонализации лечения. Высокая экспрессия Ki-67, PD-L1, TIL, особенно CD8+ Т-клеток, могут прогнозировать полную ремиссию РМЖ. Прогностическая модель, включающая совокупность опухолевых и иммунных маркеров, сможет улучшить стратификацию пациенток с ТНРМЖ по их ответу на НАХТ [25].

Согласно данным комплексного молекулярного исследования опухолей молочной железы человека TCGA, определены наиболее распространенные мутации генов в зависимости от подтипов РМЖ [26] (табл. 1).

Таблица 1. Подтипы рака молочной железы (РМЖ) и наиболее часто встречающиеся мутации генов [адаптировано из 26].

Table 1. Breast cancer (BC) subtypes and the most common gene mutations [adapted from 26].

Подтип РМЖ BC subtype	Подтипы Subtypes	Мутации в генах Gene mutations
Люминальный А Luminal A	ER+ и/или PR+, HER2– ER+ and/or PR+, HER2–	PIK3CA (45 %), GATA-3 (14 %), MAP3K1 (13 %), TP53 (12 %)
Люминальный В Luminal B	ER+ и/или PR+, HER2+ ER+ and/or PR+, HER2+	TP53 (29 %), PIK3CA (29 %), GATA-3 (15 %), CDH1 (5 %), MAP3K1 (5 %), TBX3 (4 %), PTEN (4 %)
HER2+	ER–, PR–, HER2+	TP53 (72 %), PIK3CA (39 %), CDH1 (5 %), PTEN (4 %)
Базальноподобный Basal-like	ER–, PR–, HER2–	Мутации в генах TP53 (80 %), PIK3CA (9 %), GATA-3 (2 %) Mutations in genes TP53 (80 %), PIK3CA (9 %), GATA-3 (2 %)

Примечание: MAP3K1 – митоген-активируемая протеинкиназа киназы киназы (триплет протеинкиназы, участвующих в передаче сигнала клеточного ответа на стресс); GATA-3 – транскрипционный фактор, кодируемый геном GATA3, регулирует дифференцировку клеток; TBX3 – транскрипционный фактор T-box 3, играет роль в развитии молочной железы и эмбриогенезе; PTEN – фосфатаза и гомолог тенсина, утраченного на хромосоме 10 (продукт гена-супрессора опухолей PTEN), обладающая двойной субстратной специфичностью.

Note: MAP3K1 – mitogen-activated protein kinase kinase kinases (a triple-kinase signaling cascade activated by stress); GATA-3 – transcription factor encoded by GATA3 gene, involved in cell differentiation; TBX3 – T-box transcription factor 3, implicated in breast development and embryogenesis; PTEN – phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, a tumor suppressor gene product with dual-specificity phosphatase activity.

Диагностика рака молочной железы / Breast cancer diagnosis

Золотым стандартом диагностики РМЖ является гистологическое исследование, но в некоторых случаях необходимо проводить иммуногистохимическое исследование. Оно особенно важно при дифференциальной диагностике протоковых и дольковых карцином, карциномы *in situ* и инвазивной, а также при оценке различных гиперплазий, метастазов, прогностических и терапевтических маркеров [27].

Стандартизованная диагностическая оценка гормональных рецепторов и HER2 на основе международных рекомендаций имеет решающее значение для определения подтипов РМЖ. Гистохимическая окраска для определения маркера пролиферации белка Ki-67 – MKI67 (англ. marker of proliferation Ki-6) может быть использована для различения между люминальными А и В-подобными РМЖ без профилирования генов [7].

Иммуногистохимическое исследование позволяет точно оценивать молекулярные подтипы, HER2, гормональные рецепторы, маркеры пролиферации Ki-67 и лимфоваскулярную инвазию, используя *ERG* (англ. Erythroblast Transformation-Specific Related Gene; ген, связанный с ETS), CD31 (англ. platelet/endothelial cell adhesion molecule 1; тромбоцитарная/эндотелиальная мишень, прикрепленная к молекуле 1), CD34 (англ. membrane protein, intercellular adhesion molecules; мембранный белок, молекула межклеточной адгезии), фактор VIII (англ. antihemophilic globulin; антигемофильный глобулин) и подопланин. Диагностика зависит от конкретной ситуации, включая цитологическую характеристику и ее корреляцию с результатами гистологического исследования, что подчеркивает важность индивидуального подхода при оценке поражений молочной железы [7].

Системы, способные предоставить информацию о характеристике опухоли при исследовании венозной крови, представляют большой интерес в связи с простотой забора необходимого материала. Разнообразие растворимых индикаторов может предложить возможность не только оценить отдельные биомаркеры, но и их комбинации [8].

Среди преимуществ жидкостной биопсии перед обычной биопсией исследователи выделяют более точные данные при определении молекулярного профиля опухоли. Высокая специфичность материала позволяет определить прогноз и проводить мониторинг в реальном времени. Из недостатков отмечается высокая значимость правильного проведения процедуры забора материала, отсутствие четко определенных биопанелей, относительно низкая общая специфичность/чувствительность, особенно если рассматривать по отдельности. Количественная оценка на основе данных системы CellSearch® на сегодняшний день обладает самым высоким уровнем клинической валидации, так как она представляет собой надежный

источник информации о текущих метастатических явлениях в отношении подсчета клеток и молекулярной характеристики [8].

Циркулирующие опухолевые клетки (СТС) характеризуются значительной гетерогенностью, их исследование на уровне отдельных клеток может предложить уникальные знания в отношении мутационного профиля и разнообразия субклонов, связанных с развитием опухоли. Одиночные клетки СТС, выделенные из образцов пациентки с ER+/HER2+ мРМЖ из системы CellSearch®, были подвергнуты амплификации всего генома с последующим обогащением минорных аллелей с помощью нуклеаз и перекрывающихся зондов (англ. minor alleles using nucleases and overlapping probes, NaME-PrO). Проведен анализ на аналитическую чувствительность и специфичность для одновременного обнаружения ряда мутаций: мутаций *PIK3CA* (E545K, E542K, H1047R, H1047L) и *ESR1* (Y537S, Y537C, Y537N, D538G, L536H). Разработанный новый многомаркерный анализ с жидкой матрицей показал свою высокую специфичность и чувствительность, высокую производительность, заключающуюся в одновременном обнаружении мутаций с горячей точкой *PIK3CA* и *ESR1* в единичных СТС. В перспективе возможно расширение одновременного обнаружения до 100 мутаций во многих генах, что позволит использовать данную методику для массового анализа СТС и цДНК [9].

Система DEPArray для выделения одиночных клеток предлагает возможность получения растворов отдельных клеток. Технология использует принцип диэлектрофореза для создания электрического поля, которое захватывает взвешенные клетки в диэлектрофоретических клетках. Микроэлектродный массив затем заставляет захваченные клетки двигаться в запрограммированном направлении [28].

Стволовые клетки РМЖ (англ. breast cancer stem cells, BCSC) играют важную роль в образовании и рецидиве опухолей. Эти клетки выделяются своей способностью к самовоспроизведению и превращению в различные типы клеток, что делает их основной причиной неблагоприятных клинических результатов и низкой эффективности лечения. Существует несколько теорий о том, как возникают BCSC, одна из которых описывает в качестве причин генетические мутации в стволовых клетках, изменения клеточной пластичности посредством эпителиально-мезенхимального перехода и TME. Важно отметить, что не только клетки, но и сигнальные молекулы в TME могут воздействовать на способность BCSC к обновлению и их стойкость к терапии. Были созданы различные средства, такие как малые молекулы, антитела и Т-клетки с химерным антигенным рецептором, нацеленные на BCSC. Полученные результаты в сочетании с традиционными методами лечения в настоящее время оцениваются в рамках клинических испытаний. Информация о характеристиках BCSC, основных фак-

торах и TME позволит изучить новые методы воздействия на механизмы превращения стволовой клетки в опухолевую и разработать методы лечения [29].

Иммунотерапия, ориентированная на блокаду белков PD-1/PD-L1, на данный момент считается основным методом лечения различных видов рака, включая ТНРМЖ. У пациенток с распространенным ТНРМЖ при выявлении более 1 % клеток с экспрессией PD-L1 добавление атезолизумаба к наб-паклитакселу может улучшить выживаемость. Наблюдается также корреляция между высоким уровнем TIL и реакцией на ингибиторы PD-1/PD-L1 у пациенток с РМЖ. Исследование TIL путем окрашивания гематоксилином и эозином демонстрируют специфичные диагностические результаты. TIL признаются значимым прогностическим фактором на ранних стадиях ТНРМЖ, их определение может стать стандартным параметром. Учитывая, что TIL и PD-L1 являются составляющими иммунного ответа при РМЖ, предлагается проводить комплексный анализ этих показателей для выделения групп пациентов, которым может быть проведена терапия с применением ингибиторов PD-1/PD-L1 [30].

В 2014 г. группа исследователей разработала метод для количественной оценки процента TIL в образцах РМЖ, окрашенных гематоксилином и эозином, используя световую микроскопию. Этот метод был детально описан, чтобы помочь другим исследователям воспроизвести их прогностические результаты, используя количество TIL при рРМЖ. На основе данного исследования была сформирована международная рабочая группа из специалистов по патологии молочной железы. Их задача состояла в стандартизации, проверке воспроизводимости и разработке методов улучшения количественной оценки процента TIL в образцах РМЖ. Благодаря их работе были собраны данные о TIL более чем из 20 тыс. первичных образцов РМЖ. Эти данные подтвердили связь между высоким уровнем TIL и более благоприятным прогнозом, особенно при HER2+ ТНРМЖ. В результате биомаркер TIL включен в несколько международных клинических рекомендаций по лечению. Это делает TIL первым биологическим прогностическим биомаркером для ранней стадии ТНРМЖ. Его прогностический эффект выражается линейно, уровни от 30 до 50 % рекомендуются для исследований по возможному снижению интенсивности химиотерапии [31].

Проведено исследование TME, включая PD-L1, Foxp3+ Treg (англ. forkhead box P3 positive regulatory T cells; регуляторные Т-клетки, экспрессирующие транскрипционный фактор Foxp3) и количество TIL у пациентов с ТНРМЖ на ранних стадиях T1, T2 по международной системе классификации злокачественных опухолей TNM (англ. tumor, nodes, metastasis; опухоль, узел, метастазы). Количество TIL, Foxp3+ Treg и иммуногистохимическая экспрессия PD-L1 были исследованы во всех случаях до НАХТ,

далее была проведена оценка в остаточных опухолях после операции. Высокая экспрессия TIL с одновременным снижением экспрессии PD-L1 и низким содержанием Foxp3+ Treg связана с благоприятным эффектом воздействия на опухоль. Комбинированные терапевтические подходы, направленные на блокаду PD-L1 и истощение регуляторных Т-клеток, могут повысить эффективность лечения при ТНРМЖ [32].

При исследовании образцов первичной опухоли у пациенток с ранним ТНРМЖ анализировались TIL, PD-L1, CD8 (англ. cluster of differentiation 8; кластер дифференцировки 8) и Foxp3+ Treg. TIL были подтверждены как независимый прогностический фактор, PD-L1 предоставил наибольшую дополнительную прогностическую информацию в многомерных моделях, включая факторы возраста, стадии, морфологическую характеристику и TIL. В подгруппе пациенток с неoadъювантной химиотерапией Foxp3+ Treg также предоставил дополнительную прогностическую ценность. У пациенток, не достигших ППО после терапии, наблюдалось значительное повышение экспрессии CD8 и PD-L1. Таким образом, помимо классических факторов и TIL, иммунные биомаркеры PD-L1 и Foxp3+ Treg имеют ценность в прогностических моделях для раннего ТНРМЖ. Повышение PD-L1 после НАХТ поддерживает целесообразность тестирования ингибиторов иммунных контрольных точек [10].

Рекомендации Российского общества клинической онкологии указывают на обязательную оценку экспрессии рецепторов ER, PR, HER2, Ki-67 с приоритетом использования метода иммуногистохимии в рамках проведения диагностики опухолей молочной железы. Когда речь идет об оценке рецепторного статуса, предпочтительна оценка по шкале Allred, которая учитывает не только процент клеток ER+ и PR+, но и интенсивность их окрашивания. Итоговый балл для каждого рецептора определяется суммой пунктов за процент окрашенных клеток и интенсивность окраски. Если в опухоли меньше 10 % ядер окрашено по ER, такие опухоли считаются слабopоложительными и могут иметь низкую чувствительность к гормональной терапии. Определение PR помогает получить полную информацию о рецепторном статусе, так как определение ER может быть ложноотрицательным. Если PR+, а ER–, рекомендуется повторное тестирование RP для исключения ложноположительных результатов при окрашивании [33].

Рекомендуется включение в патоморфологический анализ оценки совпадения результатов иммуногистохимии и гистологии. При расхождении результатов данных исследований рекомендуется пересмотреть результаты и при необходимости провести дополнительное тестирование или запросить мнение другого специалиста для уточнения иммунологического профиля опухоли. В случаях, когда результаты иммуногистохимического анализа HER2 оцениваются как сомни-

тельные, рекомендуется использовать исследования типа *in situ* гибридизации – флуоресцентную гибридизацию, (англ. *fluorescence in situ hybridization*, FISH), хромогенную гибридизацию (англ. *chromogenic in situ hybridization*, CISH) для подтверждения амплификации гена *HER2* [33].

Введенная тройная классификация статуса *HER2* – *HER2*–, *HER2*-low (низкая экспрессия) и *HER2*+ отражает новые подходы в терапии, так как точное определение уровня экспрессии *HER2* важно для персонализации лечения пациентов. Последние рекомендации и достижения в области стандартизации тестирования на *HER2*-low направлены на повышение точности патоморфологических тестов, что важно для улучшения результатов лечения пациенток с *HER2*-low РМЖ. Искусственный интеллект может стать перспективным направлением для улучшения точности и согласованности определения *HER2* патологоанатомами, что актуализировало обсуждения по вопросам качества контроля, новых достижений в понимании гетерогенности опухолей и роли искусственного интеллекта [34].

Лечение рака молочной железы / Breast cancer treatment

В Российской Федерации диагностика и лечение регламентируются клиническими рекомендациями «Рак молочной железы» 2023 г. [11].

В многоцентровом исследовании 3 фазы DESTINY-Breast04 оценивалась эффективность схемы трастузумаб+дерукстекан (T-DxD) при РМЖ с *HER2*– и *HER2*+. Исследование направлено на определение частоты *HER2*-low и сравнение прогноза с *HER2*–. В ретроспективном анализе 4918 пациенток с первичным РМЖ *HER2*– наблюдался у 64,4 %: из них были 58,1 % HR+ и 6,3 % HR–. Среди *HER2*– 13,9% были HR+ и 3,2 % HR. Группа *HER2*– подтипов демонстрировала больше неблагоприятных прогностических факторов по сравнению с *HER2*-low, независимо от HR-статуса. Хотя статистически значимых различий в прогнозе между *HER2*-low и *HER2*– не было, у пациенток с *HER2*-low прогноз был благоприятнее. Исследователи предполагают, что при выборе терапии для рРМЖ с *HER2*-low следует учитывать HR-статус пациенток [35].

Отдельное исследование было посвящено анализу взаимосвязи между выживаемостью без инвазивной опухоли и экспрессией белка *HER2*, амплификацией гена *HER2*, уровнями PD-L1, CD8 и наличием мутаций *PIK3CA*. Экспрессия *HER2* в парных образцах была исследована до и после НАХТ. Отмечается, что адьювантный трастузумаб эмтанзин (T-DM1) снижал риск рецидива заболевания или смерти на 50 % по сравнению с трастузумабом у пациенток с резидуальным инвазивным РМЖ после неоадьювантной терапии, включавшей *HER2*-таргетную терапию и химиотерапию. Устойчивость к *HER2* преодолевается с помо-

щью T-DM1, при этом его эффективность не зависит от активации иммунной системы, однако влияние TME на степень ответа не исключено. Мутации *PIK3CA* не имели прогностического значения. После НАХТ в образцах наблюдалась повышенная вариабельность экспрессии *HER2* по сравнению с парными образцами до НАХТ [36].

Добавление трастузумаба к НАХТ в 2,5 раза увеличивает долю пациенток с *HER2*+ РМЖ, у которых достигается ППО. У пациенток с ППО прогноз оценивается положительнее, чем у пациенток с остаточным заболеванием после неоадьювантной терапии. Воздействие трастузумаба и пертузумабана на путь *HER2* может повысить частоту ППО. НАХТ трастузумабом в сочетании с пертузумабом повышает частоту полной ремиссии по сравнению с монотерапией трастузумабом и приводит к частоте полной ремиссии около 50–70 %. Трансляционные исследования являются многообещающими для дальнейшего отбора пациентов для *HER2*-таргетной терапии и разработки новой стратегии лечения, включая терапию, нацеленную на PI3K, и ингибиторы иммунных контрольных точек [37].

Исследования по оценке способности игольной биопсии предсказывать ППО после неоадьювантной терапии показали, что стандартизация и уточнения в процедуре биопсии (т. е. размер иглы, количество образцов и т. д.) имеют важное значение для разработки дальнейшей тактики у пациентов с ППО [37].

Стандартом лечения при мРМЖ/*HER2*– является ЭТ в сочетании с ингибитором циклин-зависимой киназы CDK4/6 (CDK4/6i). Мутации *ESR1* могут ухудшить клиническую эффективность CDK4/6i, в то время как мутации *PIK3CA* могут служить негативным прогностическим маркером. Метастатический РМЖ трудно поддается лечению, несмотря на одобрение новых препаратов. Были описаны случаи, когда пациент получал несколько линий ЭТ + CDK4/6i и химиотерапию, но после каждой из них опухоль неуклонно прогрессировала, или лечение было прекращено из-за развития нежелательных явлений. На практике было проверено, что полностью пероральная комбинация элацестрант+алпелизиб в сочетании с предварительным лечением возможна, переносима и клинически эффективна у пациентов с мутациями *ESR1* и *PIK3CA*. При использовании данной схемы удалось достигнуть значительного положительного эффекта в лечении метастатических поражений [7].

Изучалась эффективность неоадьювантной терапии трастузумаб эмтанзин + пертузумаб (P) после доцетаксела + карбоплатина + трастузумаба + пертузумаба (ТСbHP) по сравнению со стандартной схемой ТСbHP. Ранее сообщалось, что частота ППО после неоадьювантной терапии была выше при ТСbHP с последующим T-DM1 + P. В исследовании был сделан акцент на оценку 5-летней безрецидивной выживаемости (англ. *disease-free survival*, DFS), отдаленной безрецидив-

ной выживаемости (англ. distant disease-free survival, DDFS) и общей выживаемости (англ. overall survival, OS). В результате значимых межгрупповых различий для DFS, DDFS или OS не было обнаружено. Одинаково долгосрочный положительный прогноз показали TcBHP с последующим T-DM1 + P и T-DM1 + P с добавлением терапии антрациклинами в зависимости от ответа и изолировано TcBHP [38].

При введении трастузумаба эмтанзина в схему лечения после операции у пациенток с HER2+ РМЖ наблюдалось остаточное увеличение выживаемости без инвазивного заболевания. Были сделаны выводы, что показания к неоадъювантной терапии у пациенток с HER2+ РМЖ могут быть изменены, если сначала будет выполнено хирургическое лечение. В таких случаях данная схема может не дать положительных результатов [38].

Остро стоит вопрос о необходимости минимизировать токсичность, связанную с неоадъювантным лечением у пациенток с первичным РМЖ HER2+, а также улучшить показатели ППО, особенно при люминальном HER2+ заболевании. В рандомизированном исследовании фазы 2 Neopeaks сравнивались схемы TcBHP в разных группах пациенток. Группа А получала 6 циклов TcBHP, группа В – 4 цикла TcBHP с последующим проведением T-DM1 + P, группа С – 4 цикла T-DM1 + P. Одновременная гормональная терапия с T-DM1 + P назначалась в случае ER+. При отсутствии эффекта на терапию пациенты группы С были переведены на 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфамид (FEC; 4 цикла). Данные показали, что при неоадъювантном лечении частота ППО со стандартным режимом TcBHP → T-DM1+P была численно лучше, чем режим TcBHP в отдельности и значительно лучше у пациентов с ER+. Можно сделать вывод, что персонализация режима T-DM1+P может стать одним из подходов для минимизации токсичности при сохранении эффективности у пациентов с ER+ [39].

Заключение / Conclusion

Изучение молекулярно-генетических маркеров становится ключевым звеном для поиска и внедрения новых маркеров в ежедневную практику. Современные

комбинации биомаркеров становятся основой для все более сложных диагностических алгоритмов.

Знание специфических генетических мутаций и полиморфизмов позволяет выделять пациентов с повышенной предрасположенностью к развитию РМЖ. Разработанные методы на основе молекулярных маркеров могут усовершенствовать скрининг, позволяя обнаружить рак на более ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно. Использование нескольких биомаркеров в комбинации предоставляет полную картину молекулярного профиля опухоли и позволяет выбрать оптимальную терапевтическую стратегию. Также генетические данные помогут врачу предположить, как пациент отреагирует на тот или иной вид лечения, включая химиотерапию и ЭТ, что также позволит разработать персонализированные схемы лечения.

Остро стоит вопрос о доступности исследований, расходных материалов и систем, необходимых для проведения углубленной диагностики РМЖ. При отсутствии аппаратуры и расходных материалов процесс ранней диагностики и лечения в сложных клинических случаях, а также разработка персонализированного подхода становится невозможной. По данной причине так необходимое снижение смертности от РМЖ не может быть достигнуто.

Персонализированный режим с практической точки зрения сложно выполним в связи с увеличением объема необходимых диагностических тестов, некоторые из которых могут быть не регламентированы в клинических рекомендациях. Ранее сформированные протоколы диагностики и лечения РМЖ должны периодически дорабатываться с учетом новейших исследований. Создание и внедрение персонализированной лечебной программы, несмотря на все плюсы, может занять много времени, и в результате лечение могло бы начаться позже, чем следовало. Необходимо разработать строгие стандарты и нормативные акты для проведения диагностических процедур, а также внедрить эффективные механизмы контроля их выполнения. Для повышения доступности проведения диагностических и лечебных манипуляций необходимо государственное финансирование и международное взаимодействие для обмена новейшей информации.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 09.04.2025. В доработанном виде: 11.06.2025. Принята к печати: 24.06.2025. Опубликована онлайн: 30.06.2025.	Received: 09.04.2025. Revision received: 11.06.2025. Accepted: 24.06.2025. Published online: 30.06.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.

Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
2. Kim D.H., Lee K.E. Discovering breast cancer biomarkers candidates through mRNA expression analysis based on The Cancer Genome Atlas Database. *J Pers Med*. 2022;12(10):1753. <https://doi.org/10.3390/jpm12101753>.
3. Venetis K., Pepe F., Pescia C. et al. ESR1 mutations in HR+/HER2-metastatic breast cancer: enhancing the accuracy of ctDNA testing. *Cancer Treat Rev*. 2023;121:102642. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102642>.
4. Guerini-Rocco E., Venetis K., Cursano G. et al. Standardized molecular pathology workflow for ctDNA-based ESR1 testing in HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Review Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;201:104427. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104427>.
5. Мехтиева Н.И. Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018;14(4):24–34. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-24-34>.
6. Tzanikou E., Markou A., Politaki E. et al. PIK3CA hotspot mutations in circulating tumor cells and paired circulating tumor DNA in breast cancer: a direct comparison study. *Mol Oncol*. 2019;13(12):2515–30. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12540>.
7. Bonacho T., Rodrigues F., J Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem*. 2020;95(2):71–91. <https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1651901>.
8. Ravelli A., Reuben J.M., Lanza F. et al. Breast cancer circulating biomarkers: advantages, drawbacks, and new insights. *Tumour Biol*. 2015;36(9):6653–65. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3944-7>.
9. Stergiopoulou D., Georgoulas V., Markou A. et al. Development and validation of a multi-marker liquid bead array assay for the simultaneous detection of PIK3CA and ESR1 hotspot mutations in single circulating tumor cells (CTCs). *Heliyon*. 2024;10(19):e37873. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37873>.
10. Dieci M.V., Tsvetkova V., Gaia Griguolo G. et al. Integration of tumour infiltrating lymphocytes, programmed cell-death ligand-1, CD8 and FOXP3 in prognostic models for triple-negative breast cancer: Analysis of 244 stage I-III patients treated with standard therapy. *Eur J Cancer*. 2020;136:7–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.014>.
11. Клинические рекомендации – Рак молочной железы – 2021-2022-2023 (20.01.2023). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. 94 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4. [Дата обращения: 15.01.2025].
12. Loibl S., Poortmans P., Morrow M. et al. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397(10286):1750–69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3).
13. Зирияходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Сухотько А.С., Трегубова А.В. Генетически-ассоциированный рак молочной железы. Профилактика и лечение. *Медицинская генетика*. 2019;18(10):3–9. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.10.3-9>.
14. Lin C.-L., Jin X., Ma D. et al. Genetic interactions reveal distinct biological and therapeutic implications in breast cancer. *Cancer Cell*. 2024;42(4):701–719.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.006>.
15. De Talhouet S., Peron J., Vuilleumier A. et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep*. 2020;10(1):7073. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63759-1>.
16. Loi S., Drubay D., Adams S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559–69. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01010>.
17. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.
18. Pohl-Rescigno E., Hauke J., Loibl S. et al. Association of germline variant status with therapy response in high-risk early-stage breast cancer: a secondary analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):744–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0007>.
19. Herzog S.K., Fuqua S.A.W. ESR1 mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges. *Br J Cancer*. 2022;126(2):174–86. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01564-x>.
20. Najim O., Seghers S., Sergioynne L. et al. The association between type of endocrine therapy and development of estrogen receptor-1 mutation(s) in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(2):188315. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188315>.
21. Tokat U.M., Bilgiç S.N., Aydın E. et al. Elacestrant plus alpelisib in an ESR1 and PIK3CA co-mutated and heavily pretreated metastatic breast cancer: the first case report for combination efficacy and safety. *Ther Adv Med Oncol*. 2024;16:17588359241297101. <https://doi.org/10.1177/17588359241297101>.
22. Gelsomino L., Caruso A., Tasan E. et al. Evidence that CRISPR-Cas9 Y537S-mutant expressing breast cancer cells activate Yes-associated protein 1 to driving the conversion of normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):545. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01918-x>.
23. Wang M.-H., Liu Z.-H., Zhang H.-X. et al. Hsa_circRNA_000166 accelerates breast cancer progression via the regulation of the miR-326/ELK1 and miR-330-5p/ELK1 axes. *Ann Med*. 2024;56(1):2424515. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2424515>.
24. Angelico G., Broggi G., Tinnirello G. et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-L1 expression in breast cancer: a review of current evidence and prognostic implications from pathologist's perspective. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4479. <https://doi.org/10.3390/cancers15184479>.
25. van den Ende N.S., Nguyen A.H., Jager A. et al. Triple-negative breast cancer and predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2969. <https://doi.org/10.3390/ijms24032969>.

26. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
27. Barzaman K., Karami J., Zarei Z. et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106535. <https://doi.org/10.1016/j.imm.2020.106535>.
28. Gröntkemeier L., Khurana A., Bischoff F.Z. et al. Single HER2-positive tumor cells are detected in initially HER2-negative breast carcinomas using the DEPAArray™-HER2-FISH workflow. *Breast Cancer*. 2022;29(3):487–97. <https://doi.org/10.1007/s12282-022-01330-8>.
29. Zhang L., Chen W., Liu S. et al. Targeting breast cancer stem cells. *Int J Biol Sci*. 2023;19(2):552–70. <https://doi.org/10.7150/ijbs.76187>.
30. Gonzalez-Ericsson P.I., Stovgaard E.S., Sua L.F. et al. The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. *J Pathol*. 2020;250(5):667–84. <https://doi.org/10.1002/path.5406>.
31. Loi S., Michiels S., Adams S. et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1236–44. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.007>.
32. Abdelrahman A.E., Rashed H.E., Toam M. et al. Clinicopathological significance of the immunologic signature (PDL1, FOXP3+ Tregs, TILs) in early stage triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Diagn Pathol*. 2021;51:151676. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151676>.
33. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2–1):155–197. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197>.
34. Liu Y. HER2-low breast cancer: insights on pathological testing. *Transl Breast Cancer Res*. 2023;4:15. <https://doi.org/10.21037/tbcr-23-15>.
35. Horisawa N., Adachi Y., Takatsuka D. et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status. *Breast Cancer*. 2022;29(2):234–41. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01303-3>.
36. Denkert C., Lambertini C., Fasching P.A. et al. Biomarker data from the phase III KATHERINE study of adjuvant T-DM1 versus trastuzumab for residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2023;29(8):1569–81. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1989>.
37. Takada M., Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):32. <https://doi.org/10.21037/cco-20-123>.
38. Takano T., Masuda N., Ito M. et al. Long-term outcomes of neoadjuvant trastuzumab emtansine + pertuzumab (T-DM1 + P) and docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP) for HER2-positive primary breast cancer: results of the randomized phase 2 JBCRG20 study (Neo-peaks). *Breast Cancer Res Treat*. 2024;207(1):33–48. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07333-7>.
39. Masuda N., Ohtani S., Takano T. et al. A randomized, 3-arm, neoadjuvant, phase 2 study comparing docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP), TCbHP followed by trastuzumab emtansine and pertuzumab (T-DM1+P), and T-DM1+P in HER2-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(1):135–46. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05524-6>.

References:

1. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost')]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shakhzadovoj. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Kim D.H., Lee K.E. Discovering breast cancer biomarkers candidates through mRNA expression analysis based on The Cancer Genome Atlas Database. *J Pers Med*. 2022;12(10):1753. <https://doi.org/10.3390/jpm12101753>.
3. Venetis K., Pepe F., Pescia C. et al. ESR1 mutations in HR+/HER2-metastatic breast cancer: enhancing the accuracy of ctDNA testing. *Cancer Treat Rev*. 2023;121:102642. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102642>.
4. Guerini-Rocco E., Venetis K., Cursano G. et al. Standardized molecular pathology workflow for ctDNA-based ESR1 testing in HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Review Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;201:104427. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104427>.
5. Mekhtieva N.I. The modern trends in diagnosis and treatment of primary operable breast cancer. [Sovremennye tendencii v diagnostike i lechenii pervichno operabel'nogo raka molochnoj zhelezy (obzor literatury)]. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2018;14(4):24–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-24-34>.
6. Tzanikou E., Markou A., Politaki E. et al. PIK3CA hotspot mutations in circulating tumor cells and paired circulating tumor DNA in breast cancer: a direct comparison study. *Mol Oncol*. 2019;13(12):2515–30. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12540>.
7. Bonacho T., Rodrigues F., J Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem*. 2020;95(2):71–91. <https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1651901>.
8. Ravelli A., Reuben J.M., Lanza F. et al. Breast cancer circulating biomarkers: advantages, drawbacks, and new insights. *Tumour Biol*. 2015;36(9):6653–65. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3944-7>.
9. Stergiopoulou D., Georgoulas V., Markou A. et al. Development and validation of a multi-marker liquid bead array assay for the simultaneous detection of PIK3CA and ESR1 hotspot mutations in single circulating tumor cells (CTCs). *Heliyon*. 2024;10(19):e37873. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37873>.
10. Dieci M.V., Tsvetkova V., Gaia Griguolo G. et al. Integration of tumour infiltrating lymphocytes, programmed cell-death ligand-1, CD8 and FOXP3 in prognostic models for triple-negative breast cancer: Analysis of 244 stage I-III patients treated with standard therapy. *Eur J Cancer*. 2020;136:7–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.014>.
11. Clinical guidelines – Breast cancer – 2021–2022–2023 (20.01.2023). [Klinicheskie rekomendacii – Rak molochnoj zhelezy – 2021–2022–2023 (20.01.2023)]. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 94 p. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4. [Accessed: 15.01.2025].
12. Loibl S., Poortmans P., Morrow M. et al. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397(10286):1750–69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3).
13. Zikyrhodzhayev A.D., Saribekyan E.K., Sukhotko A.S., Tregubova A.V. Genetically associated breast cancer. Prevention and treatment. [Geneticheskiy-assotsirovanny rak molochnoj zhelezy. Profilaktika i lechenie]. *Medicinskaya genetika*. 2019;18(10):3–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.10.3-9>.
14. Lin C.-L., Jin X., Ma D. et al. Genetic interactions reveal distinct biological and therapeutic implications in breast cancer. *Cancer Cell*. 2024;42(4):701–719.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.006>.
15. De Talhouet S., Peron J., Vuilleumier A. et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep*. 2020;10(1):7073. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63759-1>.
16. Loi S., Drubay D., Adams S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559–69. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01010>.
17. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.
18. Pohl-Rescigno E., Hauke J., Loibl S. et al. Association of germline variant status with therapy response in high-risk early-stage breast cancer:

- a secondary analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):744–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0007>.
19. Herzog S.K., Fuqua S.A.W. ESR1 mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges. *Br J Cancer.* 2022;126(2):174–86. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01564-x>.
20. Najim O., Seghers S., Sergoyne L. et al. The association between type of endocrine therapy and development of estrogen receptor-1 mutation(s) in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019;1872(2):188315. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188315>.
21. Tokat U.M., Bilgiç S.N., Aydın E. et al. Elacestrant plus alpelisib in an ESR1 and PIK3CA co-mutated and heavily pretreated metastatic breast cancer: the first case report for combination efficacy and safety. *Ther Adv Med Oncol.* 2024;16:17588359241297101. <https://doi.org/10.1177/17588359241297101>.
22. Gelsomino L., Caruso A., Tasan E. et al. Evidence that CRISPR-Cas9 Y537S-mutant expressing breast cancer cells activate Yes-associated protein 1 to driving the conversion of normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):545. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01918-x>.
23. Wang M.-H., Liu Z.-H., Zhang H.-X. et al. Hsa_circRNA_000166 accelerates breast cancer progression via the regulation of the miR-326/ELK1 and miR-330-5p/ELK1 axes. *Ann Med.* 2024;56(1):2424515. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2424515>.
24. Angelico G., Broggi G., Tinnirello G. et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) and PD-L1 expression in breast cancer: a review of current evidence and prognostic implications from pathologist's perspective. *Cancers (Basel).* 2023;15(18):4479. <https://doi.org/10.3390/cancers15184479>.
25. van den Ende N.S., Nguyen A.H., Jager A. et al. Triple-negative breast cancer and predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2969. <https://doi.org/10.3390/ijms24032969>.
26. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
27. Barzaman K., Karami J., Zarei Z. et al. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>.
28. Grüntkemeier L., Khurana A., Bischoff F.Z. et al. Single HER2-positive tumor cells are detected in initially HER2-negative breast carcinomas using the DEPAarray™-HER2-FISH workflow. *Breast Cancer.* 2022;29(3):487–97. <https://doi.org/10.1007/s12282-022-01330-8>.
29. Zhang L., Chen W., Liu S. et al. Targeting breast cancer stem cells. *Int J Biol Sci.* 2023;19(2):552–70. <https://doi.org/10.7150/ijbs.76187>.
30. Gonzalez-Ericsson P.I., Stovgaard E.S., Sua L.F. et al. The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. *J Pathol.* 2020;250(5):667–84. <https://doi.org/10.1002/path.5406>.
31. Loi S., Michiels S., Adams S. et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1236–44. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.007>.
32. Abdelrahman A.E., Rashed H.E., Toam M. et al. Clinicopathological significance of the immunologic signature (PDL1, FOXP3+ Tregs, TILs) in early stage triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Diagn Pathol.* 2021;51:151676. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151676>.
33. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G. et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. [Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka molochnoj zhelezy]. *Zlokachestvennye opuholi.* 2022;12(3s2–1):155–197. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197>.
34. Liu Y. HER2-low breast cancer: insights on pathological testing. *Transl Breast Cancer Res.* 2023;4:15. <https://doi.org/10.21037/tbcr-23-15>.
35. Horisawa N., Adachi Y., Takatsuka D. et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status. *Breast Cancer.* 2022;29(2):234–41. <https://doi.org/10.1007/s12282-021-01303-3>.
36. Denkert C., Lambertini C., Fasching P.A. et al. Biomarker data from the phase III KATHERINE study of adjuvant T-DM1 versus trastuzumab for residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;29(8):1569–81. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1989>.
37. Takada M., Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(3):32. <https://doi.org/10.21037/cco-20-123>.
38. Takano T., Masuda N., Ito M. et al. Long-term outcomes of neoadjuvant trastuzumab emtansine + pertuzumab (T-DM1 + P) and docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP) for HER2-positive primary breast cancer: results of the randomized phase 2 JBCRG20 study (Neo-peaks). *Breast Cancer Res Treat.* 2024;207(1):33–48. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07333-7>.
39. Masuda N., Ohtani S., Takano T. et al. A randomized, 3-arm, neoadjuvant, phase 2 study comparing docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP), TCbHP followed by trastuzumab emtansine and pertuzumab (T-DM1+P), and T-DM1+P in HER2-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;180(1):135–46. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05524-6>.

Сведения об авторах / About the authors:

Омаров Махмуд Магомедович / **Makhmud M. Omarov.** E-mail: mahmyd00000@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2971-5915>.

Трусова Владислава Вячеславовна / **Vladislava V. Trusova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1735-0692>.

Агабекян Лусине Масисовна / **Lusine M. Agabekyan.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8594-5352>.

Газиев Исмаил Рамазанович / **Ismail R. Gaziev.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9207-8131>.

Алибекова Заира Магомедкаримовна / **Zaira M. Alibekova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8583-2409>.

Айвазян Луиза Агабековна / **Luiza A. Aivazyan.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1863-5779>.

Сафарова Элла Арамовна / **Ella A. Safarova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6038-521X>.

Аджигулова Аина Махмудовна / **Alina M. Adzhigulova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9517-9851>.

Дармилова Азариана Анзоревна / **Azarina A. Darmilova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9579-886X>.

Ханмухаметова Эльза Кельдимуратовна / **Elza K. Khanmukhometova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1352-6719>.

Иванова Инна Романовна / **Inna R. Ivanova.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5064-1128>.

Пигарева Валерия Игоревна / **Valeriya I. Pigareva.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5307-5243>.