

УДК 616-006.6:577.21:004.8

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ HER2-ПОЗИТИВНОГО РМЖ: ОТ SNP К АЛГОРИТМАМ

Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Григорьянц К.Э., Рыскулов Ф.Т.,
Рамзиддинов Ж.Ж., Жангаворов А.Ж.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

HER2-musbat ko'krak bezi saratoni (KBS) barcha holatlarning 15-20 foizini tashkil etadi va tarixan agressiv kechish bilan bog'liq bo'lgan [27,5]. Biroq, trastuzumabdan tortib zamonaviy kon'yugat antitandori (ADC) gacha bo'lgan maqsadli terapiyaning rivojlanishi bemorlar uchun prognozni tubdan o'zgartirdi [2,9]. Samarali davolashning asosiy sharti HER2 holatini aniq belgilashdir. Ushbu maqolada nafaqat HER2 genining mutatsiyasi va amplifikatsiyasi haqidagi klassik tasavvurlarga, balki tashxis qo'yish yondashuvlaridagi inqilobiy o'zgarishlarga ham alohida e'tibor qaratilgan. An'anaviy immunogistokimyoviy (IGK) usullardan molekulyar-genetik testlarga va sun'iy intellektga (SI) asoslangan eng yangi texnologiyalarga o'tish tahlil qilindi. Maqolada onkologiyada genetik mutatsiyalarni tahlil qilish uchun qo'llaniladigan sun'iy intellekt modellari turlarining tasnifi keltirilgan va klinik amaliyotga miqdoriy diagnostika usullarini joriy etish istiqbollari muhokama qilingan.

Kalit so'zlar: HER-2, ko'krak bezi saratoni, immunogistokimyo, SNP mutatsiyalari, sun'iy intellekt.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин. Первично-метастатическая форма диагностируется в 13-14% случаев. Достижения в молекулярной биологии показали, что РМЖ объединяет гетерогенную группу опухолей, сильно различающихся по своему генетическому профилю [14]. Эта гетерогенная группа опухолей, различается по молекулярному профилю, прогнозу и ответу на терапию. Около 25 % всех случаев РМЖ относятся к HER-2 позитивной форме, для которой свойственно гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста HER-2/neu (определяется иммуногистохимически) или амплификация гена HER-2 (FISH или CISH реакция) [20, 21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

HER-2 позитивный РМЖ

HER2-позитивный рак молочной железы – это молекулярный подтип, характеризующийся ги-

SUMMARY

The HER2-positive subtype accounts for 15-20% of invasive breast cancer cases. Just ten years ago, this status sounded like a death sentence: rapid growth, early metastasis, and a poor response to chemotherapy [27,5]. The development of targeted therapy, from trastuzumab to modern antibody-drug conjugates (ADCs), has radically changed the prognosis for patients [2,9]. One of the most important conditions for effective treatment is accurate and timely determination of HER2 status. This article focuses not only on classical concepts of HER2 gene mutation and amplification, but also on revolutionary changes in diagnostic approaches. In this article, we analyzed data from various international literature sources, from traditional immunohistochemical (IHC) methods to molecular genetic tests and modern artificial intelligence (AI)-based technologies. The article considers the classification of types of AI models used to analyze genetic mutations in oncology. Prospects for the introduction of quantitative diagnostic methods into clinical practice are also presented.

Keywords: HER-2, breast cancer, immunohistochemistry, SNP mutations, artificial intelligence.

перэкспрессией белка HER2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста человека) или амплификацией кодирующего его гена *ERBB2*. В отличие от HER2-негативных опухолей (включая люминальные типы А и В, а также тройной негативный рак), где сигнальный путь HER2 не является основным драйвером, в HER2-позитивных клетках этот рецептор присутствует в избыточном количестве, что ведет к неконтролируемой пролиферации. HER2-негативные опухоли могут быть гормонозависимыми (люминальные типы) и иметь принципиально иные механизмы роста и терапевтические мишени. Согласно молекулярно-генетической классификации, выделяют четыре основных подтипа: люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и тройной негативный (базальноподобный) [17].

Принято выделять следующие категории опухолей при HER2-статусе:

HER2-позитивный подтип (classical HER2-positive) – характеризуется гиперэкспрессией белка HER2 или амплификацией гена ERBB2. Являются агрессивными опухолями, независимыми от эстрогена и с повышенной вероятностью негативного перехода при отсутствии таргетной терапии. Но при использовании таких препаратов как трастузумаб, прогноз у таких пациентов значительно улучшается [4].

HER2-low (HER2-слабопозитивный) – сравнительно новая выделенная категория, которая объединяет опухоли с низким уровнем экспрессии HER2 (ИГХ 1+ или 2+ при отрицательном FISH). Эти опухоли не подходят под классическое определение HER2-позитивных, но становятся мишенью для новых конъюгатов антител [28].

Гормон-рецептор-положительный/HER2-позитивный (HR+/HER2+) – опухоли, которые одновременно экспрессируют рецепторы эстрогена/прогестерона и имеют гиперэкспрессию HER2. Такие опухоли требуют комбинированных подходов к терапии [4].

Генетическая характеристика HER-2 РМЖ

Говоря о HER2 мутации в контексте РМЖ, можно отметить следующие связанные механизмы нарушения нормального пути HER2:

Амплификация гена и гиперэкспрессия белка:

Это основной драйвер HER2-позитивного рака молочной железы. Происходит увеличение числа копий гена ERBB2 в ДНК опухолевой клетки (в 25–50 раз по сравнению с нормой), что ведет к избыточной продукции самого рецептора (увеличение белка в 40–100 раз). Это приводит к «онкогенной аддикции» – опухоль становится зависимой от этого сигнального пути для своего выживания [23].

Соматические мутации:

Это изменения в самой нуклеотидной последовательности гена ERBB2, приводящие к гиперактивации рецептора без обязательного увеличения числа копий гена. Они встречаются реже, чем амплификация (например, при немелкоклеточном раке легкого), но могут присутствовать и при РМЖ, иногда в сочетании с амплификацией. Интересно, что ген топоизомеразы $\Pi\alpha$, расположенный рядом с HER2 на хромосоме 17, амплифицируется или делецируется почти в 90% HER2-амплифицированных опухолей, что может влиять на чувствительность к антрациклинам [23].

SNP мутации:

Первые гены, ассоциированные с раком молочной железы, это BRCA1 и BRCA2. Исследования, проведенные в разных странах мира, показали, что генетические факторы влияют на индивидуальную восприимчивость к РМЖ, особенно одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNPs), связанные с геном P53 [16, 6]. Среди генов, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к РМЖ, ключевая роль принадлежит генам гомологичной рекомбинации (HRR): BRCA1/2, PALB2, RAD51C, RAD50,

MRE11A, BRIP1 и FANCM. Нарушения в этих генах ведут к нестабильности хромосом, и клетка теряет способность к правильной репарации двуцепочечных разрывов. С практической точки зрения это важно не только для оценки риска, но и для выбора терапии: например, дефекты HRR часто делают опухоль чувствительной к ингибиторам PARP, что мы всё чаще используем в клинических протоколах. Отдельно выделяются гены системы репарации неспаренных оснований (MMR) – MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, MUTYH – хотя их вклад в РМЖ менее выражен, чем при раке эндометрия или толстой кишки. Прямыми супрессорами опухолевого роста выступают TP53, PTEN, STK11 и CDH1, причем мутации TP53 доминируют при тройном негативном и HER2-позитивном фенотипах. Ген CHEK2 представляет собой классический пример умеренного риска, а NBN (нибрин) интегрирует сигналы повреждения через комплекс MRN. Совокупно эти гены охватывают не более 2–5% всех случаев РМЖ, однако их идентификация критически важна для каскадного скрининга в семьях с отягощенным анамнезом [16, 6]. Все вместе эти мутации, составляют небольшой (от 2 до 5%) процент случаев рака молочной железы. Некоторые варианты SNP могут снизить риск развития рака молочной железы. Помимо риска заболевания и прогноза РМЖ, существуют SNP, которые играют определенную роль в том, как пациенты реагируют на препараты, используемые для лечения рака молочной железы, и лучевую терапию. Значимые ассоциации с нежелательными побочными эффектами лучевой терапии имеет SNP rs1800058 (Leu > Phe), который приводит к плевральному утолщению и фиброзу легких [12]. Исследования показывают, что роль SNP мутаций в развитии очень разнообразна, и всё больше появляются новые SNP мутации, которые вносят свой вклад в развитие и лечение РМЖ. К наиболее клинически значимым SNP мутациям можно отнести, rs1136201 (ERBB2), rs1058808 (ERBB2), rs920778 (HOTAIR).

HER2 Ile655Val (rs1136201): SNP, ассоциированный с риском и ответом на терапию. Наиболее изученным SNP в гене ERBB2 является замена изолейцина на валин в кодоне 655 (Ile655Val) в трансмембранном домене рецептора. Наличие замены значимо ассоциировано с повышением риска развития РМЖ у молодых женщин. Это позволяет рассматривать данный SNP как фактор предрасположенности к раннему началу заболевания [5, 9]. Кроме этого, пациентки с гетерозиготным генотипом Val/Ile или гомозиготой Val/Val имели достоверно худшую выживаемость без прогрессирования по сравнению с пациентками, имеющими генотип Ile/Ile ($P = 0,019$). Эти данные свидетельствуют о том, что rs1136201 может служить потенциальным предиктивным биомаркером ответа на терапию трастузумабом [25,15].

HER2 Ala1170Pro (rs1058808): SNP – предиктор ответа на неоадьювантную терапию. Двойная мута-

ция ассоциирована с хорошим ответом на неоадъювантную анти-HER2 терапию (pCR или >90% регрессии) [1].

HOTAIR rs920778: SNP в длинной не кодирующей

РНК. ТТ-генотип связан с повышенной восприимчивостью к РМЖ и резистентностью к двойной анти-HER2 терапии (трастузумаб + пертузумаб) [2].

Таблица 1

Сравнение методов определения HER2-статуса

Метод	Принцип метода	Интерпретация результатов	Преимущества	Недостатки
Иммуногистохимия (ИГХ)	Оценка количества белка HER2 на поверхности клеток с помощью меченых антител. Оценивается интенсивность и полнота окрашивания мембраны.	0 (нет окрашивания), 1+ (слабое неполное окрашивание), 2+ (умеренное полное окрашивание >10% клеток), 3+ (интенсивное полное окрашивание >10% клеток).	Широкая доступность, относительная дешевизна, возможность работы с архивным материалом.	Субъективность оценки, зависимость от преаналитических факторов (фиксация), полуколичественный характер. Результаты 2+ считаются пограничными.
FISH (флуоресцентная гибридизация in situ)	Молекулярно-цитогенетический метод выявления амплификации гена ERBB2 с использованием флуоресцентных ДНК-зондов. Подсчитывается соотношение сигналов гена HER2 к сигналам центромеры 17 хромосомы (CEP17).	Положительный результат (амплификация) при соотношении HER2/CEP 17 > 2.0 или > 2.5 в различных протоколах.	Высокая специфичность, «золотой стандарт» для подтверждения амплификации, возможность работы на материале тонкоигольной аспирационной биопсии.	Трудоемкость, высокая стоимость, необходимость флуоресцентного микроскопа, невозможность оценки морфологии одновременно с гибридизацией.
ПЦР в реальном времени (qPCR)	Количественная оценка числа копий гена ERBB2 в ДНК опухоли или уровня мРНК HER2. Основана на измерении флуоресценции в процессе амплификации.	Рассчитывается соотношение копий гена HER2 к референсному гену. Коэффициент вариации (CV) метода <10%.	Высокая воспроизводимость ($\kappa = 0.81$ с ИГХ, $\kappa = 0.77$ с FISH), объективность, количественный результат.	Требует выделения ДНК/РНК, «усреднение» сигнала по всей массе опухоли (гетерогенность может быть упущена), риск ложноположительных результатов при полисомии 17 хромосомы.

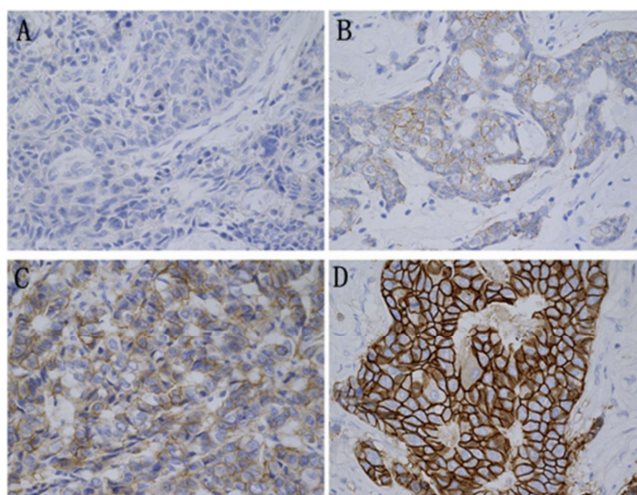


Рис. 1. Экспрессия белка HER2, выявленная методом ИГХ. (×400) А: Отрицательный (оценка 0). В: Отрицательный (оценка 1+). С: Неоднозначный (оценка 2+). D: Положительный (оценка 3+) [Ji H, Xuan Q., Nanding A., Zhang H., Zhang Q. The Clinicopathologic and Prognostic Value of Altered Chromosome 17 Centromere Copy Number in HER2 Fish Equivocal Breast Carcinomas. // PLoS ONE. – 2015. – №10(7). – e0132824].

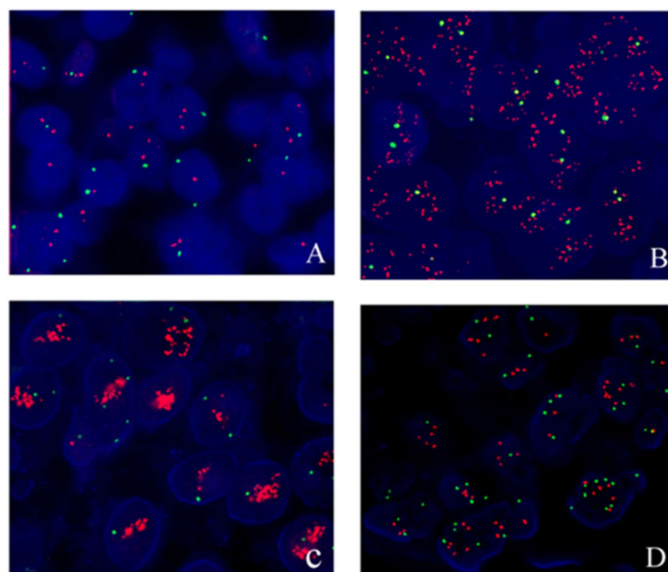


Рис. 2. Статус гена HER2 методом FISH. Красные сигналы представляют ген HER2, зеленые сигналы представляют CEP17 ($\times 600$). А: случай с отрицательным результатом на ген HER2;

В: случай с положительным результатом на ген HER2, соотношение HER2/CEP17 выше 2,0;

С: случай с положительным результатом на ген HER2, сигналы HER2 сгруппированы;

Д: ген HER2 с увеличением количества копий CEP17, среднее число копий CEP17 от 3,76 до 6.

[Ji H, Xuan Q., Nanding A., Zhang H., Zhang Q. The Clinicopathologic and Prognostic Value of Altered Chromosome 17 Centromere Copy Number in HER2 Fish Equivocal Breast Carcinomas. // PLoS ONE. – 2015. – №10(7). – e0132824].

Таким образом генетическая составляющая РМЖ является очень многогранной и персонализированной, что требует различных диагностических методов для эффективной диагностики и лечения данного заболевания.

Методы анализа HER2 статуса: принципы и сравнение точности

Определение HER2-статуса – обязательный этап диагностики РМЖ, регламентированный международными руководствами (ASCO/CAP) [24,2]. Традиционно золотым стандартом являлось сочетание методов, однако современные подходы включают и количественные методы.

Сравнительные исследования показывают, что интенсивность окрашивания ИГХ 3+ соответствует FISH-соотношению более 2.5. При этом результаты ИГХ 1+ и 2+ не всегда коррелируют с амплификацией гена. qPCR демонстрирует хорошую согласованность с обоими методами, предлагая количественную альтернативу. Однако FISH часто называют методом выбора из-за простоты интерпретации и возможности работы с целыми ядрами.

Традиционные методы (ИГХ, FISH, ПЦР) дополняются современными технологиями высокопроизводительного секвенирования. Метод NGS (Next-Generation Sequencing) в последние годы занял ключевое место в молекулярной диагностике HER2-позитивного РМЖ. В отличие от традиционных методов, NGS позволяет не только оценить амплификацию гена ERBB2, но и одновременно проанализировать его нуклеотидную последовательность на наличие соматических мутаций и полиморфизмов.

NGS является методом выбора для детекции однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и редких соматических мутаций в гене ERBB2. Это критически важно, так как некоторые мутации (например, L755S, V842I, D769Y) могут обуславливать резистентность к трастузумабу, но сохранять чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы (нератиниб, афатиниб). Исследования показывают, что такие мутации могут возникать de novo в метастазах у пациенток, ранее получавших эндокринную терапию [13].

Но стандартные методы, и использование каждой методики по отдельности не дает возможность создания целостного портрета опухоли каждого конкретного пациента. Стратификация (разделение пациентов на группы) с использованием гетерогенных данных, позволяет подобрать эффективную персонализированную таргетную терапию, что значительно улучшает прогноз и снижает риск рецидивов. Для решения этой задачи разработаны специализированные геномные тесты. Наиболее значимым достижением в этой области стала валидация теста HER2DX. Крупный мета-анализ, объединивший данные более 2500 пациенток из 11 многоцентровых исследований (включая APT, ATEMPT, CALGB40601), подтвердил, что HER2DX является независимым прогностическим фактором выживаемости без событий и общей выживаемости [9]. Пациентки, классифицированные тестом как

«низкий риск», имели шестилетнюю выживаемость без событий на уровне 93.6% по сравнению с 82.9% в группе «высокого риска» [9].

HER2DX CNS Progression Score: новая разработка, позволяющая стратифицировать риск прогрессирования в центральной нервной системе у пациенток с метастатическим HER2+ РМЖ. В валидационной когорте трехлетняя кумулятивная частота CNS-прогрессирования составила 39.2% в группе высокого риска против всего 4.3% в группе низкого риска. Это открывает возможности для персонализированного мониторинга и ранних интервенций [19].

Другие панели, такие как Mamma Print и Blue Print, также показали свою полезность. Исследование в рамках проспективной базы FLEX продемонстрировало, что у пациенток с HR+/HER2+ ранним РМЖ, получавших неoadъювантную терапию, частота pCR (оценка вероятности полного ответа) значительно варьировала в зависимости от молекулярного подтипа по Blueprint: у пациенток с HER2-обогащенным (HER2-enriched) подтипом она достигала 73-75%, тогда как при люминальном В типе – только 23%. Это подтверждает, что даже в рамках HER2+ статуса существуют биологически различные группы, требующие дифференцированного подхода [27].

Исследования также подчеркивают важность сопутствующих мутаций. Например, мутации в гене TP53, часто встречающиеся при HER2+ РМЖ, в комбинации с гиперэкспрессией HER2 могут служить предикторами ответа на терапию [2]. Для тройного-позитивного рака (HR+/HER2+) ключевое значение приобретает «перекрестный разговор» между сигнальными путями HER2 и гормональных рецепторов, что делает ингибиторы CDK4/6 и PI3K/AKT/mTOR перспективными мишенями, особенно при люминальных подтипах [10, 22].

Применение ИИ в анализе мутаций HER2: анализ гистологических изображений

Внедрение искусственного интеллекта (ИИ) призвано решить главную проблему традиционной патологии – субъективизм и вариабельность оценок. В контексте HER2-диагностики ИИ активно применяется для анализа цифровых изображений гистологических препаратов.

Традиционная диагностика сталкивается с проблемой внутри- и межэкспертной вариабельности, особенно при различении пограничных категорий (HER2 0 vs 1+, 1+ vs 2+) [12, 18]. Искусственный интеллект предлагает решение, обеспечивая количественный и воспроизводимый анализ. Использование AI-системы (Plex Breast HER2) значительно повышает как точность определения HER2-статуса, так и согласованность между специалистами ($p < 0.05$). Особенно важно, что ИИ помог снизить количество случаев, когда HER2 1+ ошибочно интерпретировался как HER2 0, что напрямую влияет на возможность назначения терапии ADC [26].

Обзорные работы подтверждают, что ИИ-модели успешно справляются с анализом целых сканированных изображений слайдов (WSI), достигая высокой точности в классификации HER2 3+ и 0, но основная сложность сохраняется в различении слабых уровней экспрессии (HER2-low) [9,7].

Таким образом, современные исследования в области цифровой патологии демонстрируют высокий потенциал ИИ-моделей в оценке HER2-статуса по целым сканированным изображениям слайдов (Whole Slide Images, WSI), окрашенных как иммуногистохимически, так и стандартными методами (гематоксилин и эозин, H&E).

Ключевые достижения и направления исследований

В алгоритмах машинного обучения в гистопатологии, важно разделять две принципиально разные ситуации. Первая – это так называемые «крайние точки»: случаи с выраженной гиперэкспрессией HER2 (3+ по ИГХ). Высокая точность в крайних точках: ИИ-модели, в частности архитектуры на основе трансформеров (ViT), превосходно справляются с выявлением явно позитивных случаев (ИГХ 3+). Более того, современные модели способны предсказывать HER2-статус напрямую по стандартным окраскам гематоксилин и эозин, достигая точности (AUC) до 90%. Это позволяет ретроспективно получать информацию о рецепторном статусе без проведения дополнительных иммуногистохимических окрасок.

Вторая ситуация, связанная с количественной оценкой изображений (QIA). В отличие от субъективной полуколичественной шкалы, здесь мы получаем непрерывные значения плотности рецептора на мембране. С практической точки зрения это открывает новые возможности для отбора пациентов на терапию конъюгатами антител (ADC) – ведь эффективность этих препаратов, как показывают последние клинические данные, коррелирует именно с уровнем экспрессии, а не только с фактом её наличия. [26].

Однако основная сложность для ИИ, как и для врачей-патологов, заключается в оценке опухолей с низким уровнем экспрессии HER2 (разграничение 0 vs. 1+). Это подчеркивает необходимость дальнейшего обучения и разработки специализированных алгоритмов для количественной оценки [26].

Типы ИИ моделей для определения генетических мутаций в онкологии

Количество ИИ-моделей, применяемых в онкогенетике, широк и разнообразен. Их можно классифицировать по типу входных данных и решаемым задачам.

Тип 1: Модели для анализа гистологических изображений

Это нейросети, которые анализируют оцифрованные гистологические препараты, – в основном свёрточные архитектуры (CNN) и их более современные «родственники» – трансформеры (ViT). Последние сегодня показывают, пожалуй, самые об-

надёживающие результаты: они способны предсказать HER2-статус опухоли вообще без иммуногистохимии – по-обычному H&E-срезу. Для практического патолога это звучит почти фантастически, но данные уже есть, и они воспроизводимы.

Отдельно стоит упомянуть модели со слабым контролем (weakly supervised), например CLAM. Их главное преимущество – они не требуют попиксельной разметки, что в реальной жизни экономит сотни часов работы. Алгоритм сам «выцепляет» диагностически значимые участки – так называемые регионы интереса, – и это часто те зоны, на которые патолог интуитивно обращает внимание, но не всегда может формализовать. Правда, есть один нюанс: модель не объясняет, почему она выбрала именно этот участок, и в сложных случаях это создаёт определённый дискомфорт при принятии клинического решения [11].

Тип 2: Модели для анализа текстовой и геномной информации

Здесь речь идёт о языковых алгоритмах – BERT, BioBERT, LSTM, – которые используются для извлечения информации из медицинских заключений, протоколов молекулярно-генетических исследований и научных публикаций. И это не просто «умный поиск»: BioBERT, например, обученный на биомедицинских корпусах текстов, в задачах классификации мутаций даёт F1-меру 0.87, что заметно выше, чем у обычного BERT. По сути, это инструмент, который может структурировать разрозненные клинические данные и в какой-то мере стандартизировать их для последующего анализа.

Но есть и гораздо более амбициозный класс – так называемые фундаментальные модели для генома, которые иногда в литературе сравнивают с ChatGPT, только обученным на опухолевых мутаномех. Они используют архитектуру с двойным вниманием (dual-attention) и пытаются уловить сразу два уровня: локальный – что происходит в непосредственном окружении мутации, и глобальный – как эта мутация взаимодействует с другими изменениями в геноме конкретного пациента. По опубликованным данным, точность классификации типов опухолей у таких моделей достигает 0.911, что уже сопоставимо с экспертным мнением. Но, откровенно говоря, до рутинного использования в лаборатории здесь ещё далеко – хотя бы потому, что интерпретировать эти «чёрные ящики» патологу пока очень сложно [11].

Тип 3: Гибридные и специализированные модели предсказания драйверных мутаций.

Модели типа D2Deer: сочетают в себе эволюционную информацию о белке и мощь больших языковых моделей. Они не просто предсказывают патогенность мутации, но и помогают интерпретировать, как конкретное изменение аминокислоты влияет на структуру и функцию белка HER2.

Тип 4: Мультиомные модели.

На горизонте – появление моделей, объединяющих данные гистологии, геномики, протеомики и

клинические данные для создания целостного портрета опухоли и максимально точного предсказания ответа на терапию. Идея в том, чтобы объединить в одной модели данные гистологии, геномики, протеомики и клинические показатели пациента – возраст, статус менструальной функции, предшествующее лечение, – и на выходе получить не просто диагноз, а вероятностный прогноз ответа на конкретную линию терапии. Пока такие модели существуют скорее, как концепция или пилотные прототипы [11].

ВЫВОДЫ

Анализ литературы показывает, что диагностика HER2-статуса претерпела серьёзные изменения: она прошла путь от простой детекции белка до сложного многопараметрического анализа. Пересмотрена значимость генетических мутаций и полиморфизмов для скрининговой диагностики. Ассоциированные мутации, хотя и составляют всего 2–5% всех случаев РМЖ, критичны для правильного выбора лечения данного заболевания. Сегодня медицинская диагностика в онкологии находится на переходном этапе: традиционный микроскопический анализ уступает место точным количественным измерениям и ИИ-технологиям. Переход от дискретных категорий (позитивный/негативный) к непрерывным количественным показателям, особенно в контексте HER2-low, позволит более точно определять прогноз и подбирать максимально эффективное и безопасное лечение для каждого пациента с HER2-позитивным раком молочной железы. Современные ИИ-модели уже сегодня позволяют предсказывать HER2-статус с точностью до 90% и существенно снижают количество ошибок, когда HER2 1+ ошибочно принимают за HER2 0.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова, Е. В., & Манзюк, Л. В. HER-2-позитивный метастатический рак молочной железы: новые возможности терапии. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – С.60 - 66.
2. Завалишина, Л. Э., Горбань, Н. А., Вторушин, С. В. и соавт. Руководство по тестированию HER2-статуса. Злокачественные опухоли, 10е. – 2024.
3. Колядина, И. В., & Поддубная, И. В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). // Современная онкология. – 2014. – №16(4). – С.10-19.
4. Alameddine RS, et al. Hormone Receptor-Positive/HER2-Positive Breast Cancer: Hormone Therapy and Anti-HER2 Treatment: An Update on Treatment Strategies. // Clinical Medicine. – 2024. – №13(7). – P.2-3.
5. Boemi, S., Pagana, A., & Bruno, M. T. Imaging Biomarkers for HER2-Positive Breast Cancer: Evidence from an Observational Study. – 2025.
6. Buyru N., Tigli H., Dalay N. P53 codon 72 polymorphisms in breast cancer. // Oncology Reports. –

2003. – №10. – P.711- 714.
7. Bychkov, D., Linder, N., Tiulpin, A. et al. Deep learning identifies morphological features in breast cancer predictive of cancer ERBB2 status and trastuzumab treatment efficacy. // *Scientific Reports*. – 2023. – №11. – P.4037.
8. De Silva S., Tennekoon K.H., Karunanayake E.H. Overview of the genetic basis toward early detection of breast cancer. // *Breast cancer* (Dove Medical Press). – 2019. – №11. – P.71-80.
9. Deng, X., Yan, Y., Zhan, Z. et al. A glimpse into the future: Integrating artificial intelligence for diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer. // *iMetaOmics*. – 2024. – №e45.
10. Edvardsen H., Tefre T., Jansen L., Vu P., Haffty B.G., Fosså S.D., Kristensen V.N., Børresen-Dale A.L. Linkage disequilibrium pattern of the ATM gene in breast cancer patients and controls; association of SNPs and haplotypes to radio-sensitivity and post-lumpectomy local recurrence. // *Radiation oncology*. – 2007. – №2. – P.25.
11. Emad A. Elsamahy, Asmaa E. Ahmed, Tahseen Shoala, Fahima A. Maghrah. Deep-GenMut: Automated genetic mutation classification in oncology: A deep learning comparative study. // *Heliyon*. – 2024. – №10(11). – e32279.
12. Fernandez, A. I., Liu, M., Bellizzi, A. et al. Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue. // *JAMA Oncology*. – 2022. – №8(4). – P.1-4.
13. Gaibar, M., Beltrán, L., Romero-Lorca, A. et al. Somatic Mutations in HER2 and Implications for Current Treatment Paradigms in HER2-Positive Breast Cancer. // *Journal of Cancer*. – 2020. – №11(9). – P.2442-2451.
14. HER-2-positive metastatic breast cancer: new possibilities for therapy Artamonova E.V., Manzyuk L.V., Blokhin N.N. Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
15. Nakada, T., Sugihara, K., Jikoh, T. et al. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2019. – №67(3). – P.173-185.
16. Naseem Akhter, Sajad A. Dar, Shilpi Chattopadhyay, Shafiul Haque, Razique Anwer, Mohd Wahid, Arshad Jawed, Mohtashim Lohani, Raju K. Mandal, N. K. Shukla, Yasir Abdul, Syed Akhtar Husain “Impact of p53 arg72pro SNP on Breast Cancer Risk in North Indian Population”. // *Current genomics*. – 2018. – №19(5). – P.395-410.
17. Prat A, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. // *Breast*. – 2015. – №24(2). – P.26-35.
18. Rakha, E. A., Tan, P. H., Quinn, C. et al. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. // *Journal of Clinical Pathology*. – 2023. – №76(4). – P.217-227.
19. Sánchez-Bayona R., Cobo S., Jarzab M., et al. Development of the HER2DX Predictor of Brain Metastasis in Advanced HER2-Positive Breast Cancer Treated with First-Line THP. // *Clinical Cancer Res*. – 2026. – №32(4): – PS.5-01-08.
20. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2 neu oncogene. // *Science*. – 1987. – №235(4785). – P.177–182.
21. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. // *Science*. – 1989. – №244(4905). – P.707–712.
22. Tarantino, P., Hamilton, E., Tolaney, S. M. et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – №38(17). – P.1951-1962.
23. Wang H., Miao J., Wen Y., Xia X., Chen Y., Huang M., Chen S., Zhao Z., Zhang Y., Chen C. and Zhu X. Molecular Landscape of ERBB2 Alterations in 14,956 Solid Tumors. // *Pathology and Oncology Research*. – 2022. – №28(1610360). – P.1-2.
24. 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. // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2023.
25. 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. // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2023.
26. Wu, S., Yue, M., Zhang, J. et al. The role of Artificial Intelligence in Accurate Interpretation of HER2 immunohistochemical scores 0 and 1+ in breast cancer. // *Modern Pathology*. – 2023. – №36(3), – P.100054.
27. Xiong, Z., Liu, K., Liu, S. et al. Precision HER2: a comprehensive AI system for accurate and consistent evaluation of HER2 expression in invasive breast Cancer. // *BMC Cancer*. – 2024. – №24, – P.1204.
28. Yildirim O, et al. HER2-Low Breast Cancer: Biological Framework and Determinants of HER2 Instability. // *Medicina (Kaunas)*. – 2026. – №62(2). – P.304.