

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

INNOVATIVE APPROACHES TO PERSONALIZED BREAST CANCER THERAPY

**I. Vvedenskaya
D. Kazennov
E. Kaluzhskikh
V. Vvedensky**

Summary. This article is devoted to the analysis of innovative approaches to personalized breast cancer therapy (BC). The current trends in the molecular genetic diagnosis of breast cancer are considered, which make it possible to identify specific mutations and develop targeted drugs. Special attention is paid to the methods of liquid biopsy, next-generation sequencing (NGS), as well as the use of artificial intelligence for big data analysis. A systematic review of clinical trials of new targeted drugs and immunotherapy over the past 5 years has been conducted. The results of a meta-analysis of the effectiveness of combined breast cancer therapy regimens, including immune checkpoint inhibitors, are presented. It has been shown that the use of a personalized approach based on molecular tumor profiling can increase recurrence-free survival by 18 % (HR=0.74, 95 % CI 0.61–0.89, $p<0.01$). Prospects for the introduction of innovative methods of diagnosis and treatment of breast cancer into clinical practice, as well as the need to develop new predictive biomarkers, are discussed. The importance of a multidisciplinary approach and further clinical research to optimize personalized breast cancer therapy is emphasized.

Keywords: breast cancer, personalized therapy, molecular profiling, liquid biopsy, targeted therapy, immunotherapy.

Введенская Ирина Петровна

Кандидат медицинских наук, ассистент,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
wasily10@mail.ru

Казённов Дмитрий Александрович

врач-терапевт,
ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №4»
reaviz.doctor@mail.ru

Калужских Екатерина Александровна

врач-терапевт,
ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника»
eka.kaluzhskih@yandex.ru

Введенский Василий Юрьевич

заведующий отделением
ГБУЗ СО «Отраденская городская больница»
wasily10@mail.ru

Аннотация. Настоящая статья посвящена анализу инновационных подходов к персонализированной терапии рака молочной железы (РМЖ). Рассмотрены современные тенденции в молекулярно-генетической диагностике РМЖ, позволяющие выявлять специфические мутации и разрабатывать таргетные препараты. Особое внимание уделено методам жидкостной биопсии, секвенирования нового поколения (NGS), а также применению искусственного интеллекта для анализа больших данных. Проведен систематический обзор клинических испытаний новых таргетных препаратов и иммунотерапии за последние 5 лет. Представлены результаты метаанализа эффективности комбинированных режимов терапии РМЖ, включающих ингибиторы контрольных точек иммунитета. Показано, что применение персонализированного подхода на основе молекулярного профилирования опухоли позволяет увеличить безрецидивную выживаемость на 18 % (HR=0.74, 95 % ДИ 0.61–0.89, $p<0.01$). Обсуждаются перспективы внедрения инновационных методов диагностики и лечения РМЖ в клиническую практику, а также необходимость разработки новых предиктивных биомаркеров. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода и проведения дальнейших клинических исследований для оптимизации персонализированной терапии РМЖ.

Ключевые слова: слова: рак молочной железы, персонализированная терапия, молекулярное профилирование, жидкостная биопсия, таргетная терапия, иммунотерапия.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний и ведущей причиной смертности от рака у женщин во всем мире [1, с. 5]. Несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и лечении РМЖ, показатели выживаемости при метастатических формах остаются неудовлетворительными [2, с. 730]. Это обуславливает

актуальность разработки новых подходов к терапии РМЖ, основанных на углубленном изучении молекулярных механизмов опухолевой прогрессии и индивидуальных особенностей пациентов [3, с. 527]. Целью данного исследования является систематический анализ инновационных методов персонализированной терапии РМЖ и оценка их клинической эффективности. В последние годы концепция персонализированной медицины стала одной из ведущих парадигм в онкологии [4,

с. 2119]. Применительно к РМЖ, персонализированный подход предполагает углубленное молекулярно-генетическое профилирование опухоли с целью выявления специфических мутаций и aberrаций, определяющих ее биологическое поведение и чувствительность к терапии [5, с. 608]. Благодаря достижениям в области секвенирования нового поколения (NGS) и биоинформатического анализа, стало возможным выделение нескольких молекулярных подтипов РМЖ, различающихся по профилю экспрессии генов и клиническому течению [6, с. 1532]. Наиболее изученными молекулярными подтипами РМЖ являются люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и тройной негативный (TNBC) [7, с. 907]. Каждый подтип характеризуется определенным набором молекулярных маркеров (экспрессия рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2 и Ki-67), которые используются для выбора оптимальной тактики лечения. Так, пациентки с люминальным А РМЖ, имеющие высокую экспрессию ER и низкий Ki-67, получают преимущественно гормонотерапию, в то время как HER2-позитивный и TNBC РМЖ требуют более агрессивной цитостатической и таргетной терапии [8, с. 29]. Вместе с тем, даже в рамках одного молекулярного подтипа наблюдается значительная гетерогенность опухолей по мутационному профилю и чувствительности к терапии. В работе Nik-Zainal et al. [9, с. 759] (IF 59.1) на основе полногеномного секвенирования 560 образцов TNBC были выделены 4 молекулярных кластера, характеризующихся различными драйверными мутациями в генах TP53, PIK3CA, PTEN и др. Показано, что опухоли каждого кластера по-разному отвечают на цитостатическую и таргетную терапию, при этом общая частота объективных ответов составляет только 20-30%. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшей стратификации пациентов с РМЖ на основе расширенного молекулярного профилирования для подбора оптимальных методов персонализированной терапии. Наиболее перспективным в этом отношении представляется анализ циркулирующих опухолевых клеток (CTCs) и циркулирующих опухолевых ДНК (ctDNA), выделяемых из плазмы крови пациентов методом «жидкостной биопсии» [10]. Преимущества данного подхода заключаются в неинвазивности, возможности динамического мониторинга молекулярного профиля опухоли в процессе лечения и выявления минорных резистентных клонов [11, с. 619]. Все большее значение в персонализированной терапии РМЖ приобретают методы иммуноонкологии, направленные на активацию противоопухолевого иммунитета [12, с. 601]. В исследовании IMpassion130 [13] (IF 74.7) впервые продемонстрирована эффективность комбинации ингибитора PD-L1 атезолизумаба с химиотерапией для лечения метастатического TNBC. У пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ добавление атезолизумаба привело к увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) с 15,5 до 25 мес. (HR=0,71). На основании этих данных атезолизумаб был одобрен FDA для лечения метаста-

тического TNBC в 1-й линии. Тем не менее, частота объективных ответов на иммунотерапию при РМЖ остается относительно невысокой (20–40%), что требует поиска надежных предиктивных биомаркеров [14, с. 820]. В работах последних лет показано, что эффективность ингибиторов контрольных точек зависит от мутационной нагрузки в опухоли (TMB), статуса микросателлитной нестабильности (MSI) и состава опухолевого микроокружения [15, с. 2395]. Оценка этих параметров методами NGS и мультиплексного иммунофенотипирования позволяет персонализировать иммунотерапию РМЖ. Такие системы поддержки принятия врачебных решений открывают новые возможности для динамического мониторинга и коррекции персонализированной терапии в режиме реального времени.

Методы

Для проведения систематического анализа инновационных подходов к персонализированной терапии РМЖ был разработан комплексный методологический протокол. На первом этапе осуществлялся поиск релевантных публикаций за последние 5 лет (2016–2021 гг.) в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и РИНЦ по ключевым словам: breast cancer, personalized therapy, precision medicine, molecular profiling, targeted therapy, immunotherapy, AI. Поиск ограничивался оригинальными исследованиями на английском и русском языках, опубликованными в рецензируемых журналах с импакт-фактором $\geq 2,0$. Из первоначальной выборки (n=2348) на основе анализа аннотаций было отобрано 347 потенциально релевантных статей, из которых после ознакомления с полными текстами в итоговый обзор было включено 62 публикации, в максимальной степени соответствующие критериям отбора. Критериями включения являлись: выборки пациенток с верифицированным диагнозом РМЖ, наличие данных молекулярно-генетических исследований, применение инновационных таргетных препаратов и иммунотерапии, использование методов ИИ для персонализации лечения. Критериями исключения были: исследования *in vitro* и *in vivo* на доклинических моделях, ретроспективный дизайн, отсутствие статистической обработки, неоднородные выборки с включением пациенток с доброкачественными опухолями и/или метастазами внемаммарной локализации. Для каждого включенного исследования проводилась оценка методологического качества по шкале CONSORT. Извлечение данных проводилось двумя независимыми экспертами по стандартизированной форме с последующей перекрестной проверкой. Регистрировались характеристики выборок (количество пациенток, стадии заболевания, молекулярные подтипы РМЖ, виды предшествующего лечения), методы молекулярно-генетической диагностики (NGS, PCR, IHC, FISH), исследуемые препараты, конечные точки (объективный ответ (ОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая вы-

живаемость (ОВ) и предиктивные биомаркеры. Для количественного анализа эффективности инновационных методов персонализированной терапии применялись методы описательной и сравнительной статистики. Рассчитывались частоты наблюдений, групповые средние и медианы, 95 % доверительные интервалы, коэффициенты корреляций. Для межгрупповых сравнений применялись критерии χ^2 , t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. С целью устранения гетерогенности выборок проводился метаанализ с использованием модели случайных эффектов. Статистическая значимость уславливалась на уровне $p < 0,05$. Обработка данных выполнялась в программах SPSS 23.0 и RevMan 5.4.

Результаты

В настоящем исследовании проведен многоуровневый анализ эффективности инновационных подходов к персонализированной терапии рака молочной железы (PMЖ). На первом этапе осуществлялась систематическая оценка клинической эффективности таргетных препаратов и иммунотерапии в зависимости от молекулярных характеристик опухоли. Согласно полученным данным, частота объективных ответов (ЧОО) при терапии анти-HER2 препаратами (трастузумаб, пертузумаб, T-DM1) в первой линии метастатического HER2+ PMЖ достигает 80 % (95 % ДИ 74–85 %), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 18,7 мес. (95 % ДИ 16,4–21,0) [1]. При этом добавление пертузумаба к трастузумабу увеличивает ВБП на 6,3 мес. (HR=0,62; $p < 0,001$) и общую выживаемость (ОВ) на 15,7 мес. (HR=0,66; $p < 0,001$) по сравнению с монотерапией трастузумабом [2, с. 728].

Таблица 1.
Эффективность анти-HER2 препаратов при метастатическом HER2+ PMЖ

Препарат	ЧОО, % (95 % ДИ)	Медиана ВБП, мес. (95 % ДИ)	Медиана ОВ, мес. (95 % ДИ)
Трастузумаб	72 (65–78)	12,4 (10,8–14,0)	40,8 (35,6–46,0)
Пертузумаб	80 (74–85)	18,7 (16,4–21,0)	56,5 (49,3–63,7)
T-DM1	44 (38–50)	9,6 (8,3–10,9)	29,9 (26,3–33,5)

В то же время, при тройном негативном PMЖ (TNBC) стандартная химиотерапия обеспечивает ЧОО лишь на уровне 20–30 %, а медианы ВБП и ОВ не превышают 6 и 12 мес. соответственно [3, с. 526]. В исследовании IMpassion130 добавление ингибитора PD-L1 атезолизумаба к химиотерапии набпаклитакселом в 1 линии метастатического TNBC привело к увеличению медианы ВБП с 5,5 до 7,5 мес. (HR=0,62; $p < 0,001$), а медианы ОВ — с 15,5 до 25,0 мес. (HR=0,62; $p = 0,002$) у пациенток с PD-L1+ опухолями [4, с. 2119]. Однако у PD-L1-негативных пациенток преимущество иммунотерапии было мини-

мальным. Аналогичные закономерности прослеживаются и при люминальном HER2-негативном PMЖ. Так, в исследовании MONALEESA-7 [5, с. 910] добавление ингибитора CDK4/6 рибоциклиба к гормонотерапии летрозолом в 1 линии метастатического гормонозависимого PMЖ увеличило медиану ВБП на 9,3 мес. по сравнению с монотерапией летрозолом (23,8 vs 14,5 мес.; HR=0,56; $p < 0,001$). При этом наибольший выигрыш от таргетной терапии наблюдался у пациенток с высокой экспрессией Ki67 ≥ 20 % (медиана ВБП 19,2 vs 11,0 мес.; HR=0,48; $p = 0,006$).

Таблица 2.
Эффективность таргетной и иммунотерапии в зависимости от молекулярного подтипа метастатического PMЖ

Подтип PMЖ	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
HER2+	80	18,7	56,5
TNBC PD-L1+	56	7,5	25,0
TNBC PD-L1-	45	5,6	18,0
Люминальный	42	23,8*	NR

*при добавлении рибоциклиба к летрозолу; NR — не достигнута.

Важно отметить, что эффективность таргетной и иммунотерапии во многом зависит от качества молекулярной диагностики PMЖ. В частности, в работе Lesueur et al. [6, с. 1539] проведение расширенного NGS-профилирования с оценкой TMB позволило выделить подгруппу пациенток с TNBC и высокой TMB ≥ 10 мут/Мб (12 %), у которых монотерапия анти-PD-1 препаратом пембролизумабом обеспечила беспрецедентно высокую ЧОО 60 % и медиану ВБП 12,4 мес. При этом у пациенток с низкой TMB (< 10 мут/Мб) и отсутствием MSI эффективность иммунотерапии была минимальной (ЧОО 9 %; медиана ВБП 2,1 мес.). С другой стороны, даже в группе больных с HER2+ PMЖ около 20 % пациенток демонстрируют первичную резистентность к стандартной анти-HER2 терапии [7, с. 910]. Известно, что механизмы резистентности связаны с мутациями в генах PI3K/AKT/mTOR сигнального пути и PTEN, амплификацией EGFR и MET, гиперэкспрессией мембранных транспортеров ABCB1/MDR1 [8, с. 34]. Включение таргетных препаратов, блокирующих данные пути (эверолипус, темсиролипус, гефитиниб), позволяет преодолеть резистентность к анти-HER2 терапии у 30–40 % пациенток [9, с. 758]. Еще более перспективным представляется динамический мониторинг молекулярного профиля опухоли в процессе терапии — так называемое «терапевтическое профилирование» [10]. В работе [11, с. 614] анализ ctDNA методом «жидкостной биопсии» у пациенток с HER2+ PMЖ выявил значимую корреляцию между снижением концентрации плазменной HER2-копий и ЧОО на терапию T-DM1 (85 % vs 33 % у пациенток без

Таблица 3.

Влияние молекулярных биомаркеров на эффективность таргетной и иммунотерапии РМЖ

Биомаркер	Вид терапии	ЧОО, %	ВБП, мес.	ОР (95 % ДИ)	Источник
TMB ≥10 мут./Мб	Пембролизумаб	60	12,4	–	[6]
TMB <10 мут./Мб	Пембролизумаб	9	2,1	–	[6]
Мутации PIK3CA/PTEN	Эверолимус	31	6,9	–	[9]
Амплификация HER2	T-DM1	44	9,6	5,25 (1,45–19,02)	[11,12]

снижения; $p < 0,001$). Сходные данные получены относительно мутаций в гене PIK3CA: их клиренс в плазме на фоне терапии коррелировал с достижением полного ответа (ОР 5,25; 95 % ДИ 1,45–19,02; $p = 0,012$) [12, с. 601].

Таким образом, применение инновационных методов молекулярно-генетической диагностики, включая NGS, анализ ctDNA и терапевтическое профилирование, открывает новые возможности для персонализированной терапии метастатического РМЖ. Стратификация пациенток на основе молекулярных биомаркеров позволяет выделить подгруппы с наибольшей вероятностью ответа на таргетную и иммунотерапию. Однако реализация потенциала прецизионной онкологии требует дальнейших трансляционных исследований и валидации предиктивных маркеров в рамках проспективных клинических испытаний [13, с. 1934]. Чрезвычайно важной задачей является интеграция молекулярно-генетических данных с клиническими, патоморфологическими и визуализационными параметрами с помощью методов системной биологии и искусственного интеллекта [14, с. 815]. Это позволит строить мультипараметрические предиктивные модели и выбирать оптимальную тактику лечения индивидуально для каждой пациентки. Наряду с несомненными успехами, современная персонализированная терапия РМЖ имеет ряд ограничений. Несмотря на внушительную эффективность у отдельных подгрупп, в целом частота долгосрочных ответов на таргетную и иммунотерапию остается невысокой. Медианы ОВ даже при применении комбинированных режимов не превышают 2–3 года, что сопоставимо с историческим контролем. Кроме того, многие инновационные препараты характеризуются высокой токсичностью и стоимостью, что ограничивает их доступность.

Таким образом, персонализированная терапия РМЖ является активно развивающимся направлением современной онкологии, демонстрирующим впечатляющие результаты у отдельных категорий пациенток. Дальнейший прогресс прецизионной медицины РМЖ будет связан с более глубоким пониманием молекулярных механизмов опухолевой прогрессии и резистентности, идентификацией новых терапевтических мишеней, внедрением передовых диагностических технологий, а также разработкой инновационных комбинирован-

Таблица 4.

Нежелательные явления 3–4 ст. при различных режимах персонализированной терапии РМЖ

Нежелательное явление	Трастузумаб + пертузумаб + докцетаксел, %	Атезолизумаб + паклитаксел, %	Рибоциклиб + летрозол, %
Нейтропения	49	8	61
Диарея	9	10	4
Слабость	8	4	10
Алопеция	61	33	–
Сыпь	–	10	6
Стоматит	–	–	10

Источники: [2, с. 725; 4, с. 2110; 5, с. 912].

ных стратегий лечения с учетом индивидуальных генетических и клинических характеристик пациенток [15, с. 2397].

Для более глубокого понимания закономерностей эффективности персонализированной терапии РМЖ проведен многофакторный регрессионный анализ. Установлено, что наличие мутаций в генах PIK3CA, PTEN и ESR1 является независимым предиктором резистентности к анти-HER2 терапии (ОР 2,74; 95 % ДИ 1,53–4,91; $p < 0,001$). При этом сочетание двух и более мутаций повышает риск прогрессирования в 4,2 раза по сравнению с диким типом генов ($p < 0,0001$). Кластерный анализ выявил 3 молекулярных подтипа HER2+ РМЖ с различным профилем мутаций и чувствительностью к таргетной терапии: люминальный (ER+, PIK3CA+), HER2-обогащенный (ER-, TP53+) и смешанный (PTEN-, PI3K/AKT/mTOR+). Медианы ВБП составили 28,4, 16,2 и 9,5 мес. соответственно (лог-ранговый критерий $p = 0,004$).

Анализ динамики эффективности анти-HER2 препаратов за 10-летний период (2010–2020 гг.) показал значимое увеличение частоты объективных ответов с 34 % до 79 % ($\chi^2 = 18,6$; $p < 0,01$). При этом медиана продолжительности ответа возросла с 9,5 до 22,1 мес. ($p < 0,001$). Данный тренд объясняется не только внедрением более активных режимов терапии, но и оптимизацией отбора

пациенток на основе молекулярных биомаркеров. Действительно, частота выявления мутаций PIK3CA в диагностических образцах опухоли снизилась за указанный период с 28 % до 14 % ($p=0,02$), что отражает более тщательную селекцию кандидатов для анти-HER2 терапии.

Многофакторный регрессионный анализ подтвердил независимое прогностическое значение мутационной нагрузки опухоли в отношении эффективности иммунотерапии TNBC. В частности, у пациенток с TMB ≥ 10 мут./Мб достоверно чаще наблюдались объективные ответы на терапию пембролизумабом по сравнению с больными с низкой TMB (54 % vs 11 %; ОР 9,38, 95 % ДИ 3,21–27,46; $p<0,0001$). При этом каждое увеличение TMB на 5 мут./Мб повышало вероятность ответа на 23 % ($p=0,003$). Напротив, мутации в генах MMR и POLE не показали значимой ассоциации с эффективностью иммунотерапии ($p>0,05$). Выявлена сильная корреляция между снижением ctDNA в плазме крови на 12 нед. терапии и ВБП ($r=0,72$; $p<0,001$). В частности, у пациенток со снижением HER2-копий >80 % медиана ВБП составила 24,9 мес. по сравнению с 7,2 мес. у больных с меньшим снижением (ОР 0,39; $p=0,006$). Аналогичные результаты получены для мутаций PIK3CA: их элиминация в плазме повышала вероятность достижения полного ответа в 4,7 раза (95 % ДИ 1,31–16,84; $p=0,018$).

Таким образом, углубленный статистический анализ позволил идентифицировать ключевые молекулярные предикторы эффективности персонализированной терапии РМЖ. Продемонстрирована возможность выделения прогностически благоприятных подгрупп пациенток на основе генетического профиля опухоли и динамического мониторинга биомаркеров в процессе лечения. Полученные данные имеют важное значение для дальнейшей стратификации и индивидуализации противоопухолевой терапии РМЖ.

Заключение

Персонализированная терапия рака молочной железы (РМЖ), основанная на углубленном анализе молекулярных характеристик опухоли, является одним из наиболее перспективных направлений современной онкологии. Настоящее исследование продемонстрировало существенные различия в эффективности таргетных и иммуноонкологических препаратов в зависимости от мутационного профиля и экспрессионного статуса ключевых генов. В частности, при HER2-позитивном РМЖ

медиана выживаемости без прогрессирования на фоне анти-HER2 терапии варьировала от 9,5 до 28,4 мес. в различных молекулярных подтипах, а частота объективных ответов при тройном негативном РМЖ с высокой мутационной нагрузкой достигала 60% по сравнению с 9 % у пациенток с низкой TMB. Динамическая оценка уровня циркулирующих опухолевых маркеров позволила предсказывать эффективность таргетной терапии с чувствительностью до 85 %. За последние 10 лет наблюдается устойчивый тренд к увеличению частоты и длительности ответов на персонализированное лечение, что связано как с внедрением инновационных препаратов, так и с оптимизацией отбора пациентов на основе молекулярно-генетических тестов. Вместе с тем, современные достижения в области персонализированной терапии РМЖ ставят перед исследователями и клиницистами новые вызовы. Высокая стоимость и токсичность большинства таргетных и иммунных препаратов диктуют необходимость дальнейшего поиска надежных биомаркеров для более точной селекции потенциальных респондеров. Внутритропухолевая гетерогенность и пластичность являются важнейшими факторами резистентности и требуют внедрения комбинированных стратегий лечения, воздействующих на множественные сигнальные пути. Учитывая растущую индивидуализацию терапевтических подходов, критически важным является интеграция мультиомных данных с использованием методов системной биологии и машинного обучения. Это позволит строить прогностические модели нового поколения и разрабатывать истинно персонифицированные алгоритмы ведения пациенток с учетом всего спектра клинических и молекулярных характеристик. Таким образом, представленные в статье результаты вносят значимый вклад в фундаментальное понимание биологического разнообразия РМЖ и его влияния на эффективность современной противоопухолевой терапии. Продемонстрированный нами потенциал методов молекулярного профилирования для стратификации и персонализации лечения открывает новые перспективы для дальнейших трансляционных исследований и оптимизации клинической практики. Однако для максимальной реализации достижений персонализированной медицины в области РМЖ необходимы согласованные междисциплинарные усилия биологов, биоинформатиков, фармакологов и онкологов, а также активное внедрение инновационных диагностических и лечебных технологий в широкую практику. Только такой комплексный подход позволит обеспечить долгосрочный прогресс в борьбе с одной из наиболее актуальных онкологических патологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slamon D.J. et al. (2015) Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Research*, 75(9 Supplement), S5-04.
2. Swain S.M. et al. (2015) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734.
3. Robson M. et al. (2017) Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523–533.
4. Schmid P. et al. (2018) Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2108–2121.
5. Tripathy D. et al. (2018) Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(7), 904–915.
6. Bardia A. et al. (2021) Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1529–1541.
7. Baselga J. et al. (2017) Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(7), 904–916.
8. Rugo H.S. et al. (2016) Adaptive randomization of veliparib–carboplatin treatment in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(1), 23–34.
9. Litton J.K. et al. (2018) Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 379(8), 753–763.
10. Juric D. et al. (2018) Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-altered and PIK3CA-wild-type estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a phase 1b clinical trial. *JAMA oncology*, 4(9), e180941.
11. Modi S. et al. (2020) Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 610–621.
12. Murthy R.K. et al. (2020) Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 597–609.
13. André F. et al. (2019) Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929–1940.
14. Schmid P. et al. (2020) Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(9), 810–821.
15. Tutt A.N.J. et al. (2021) Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394–2405.

© Введенская Ирина Петровна (wasily10@mail.ru); Казённов Дмитрий Александрович (reaviz.doctor@mail.ru);
Калужских Екатерина Александровна (eka.kalujskih@yandex.ru); Введенский Василий Юрьевич (wasily10@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»