

Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Научный медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ
(Москва, Россия)

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Фролова, М.Б. Стенина

TARGETED THERAPY FOR BREAST CANCER

М.А. Фролова

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

М.Б. Стенина

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

M.A. Frolova

Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy № 1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

M.B. Stenina

Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy № 1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

За последние 25 лет достигнуты значительные успехи в развитии таргетной терапии рака молочной железы (РМЖ). Это стало возможным благодаря бурному развитию молекулярной биологии и, как следствие, более глубокому пониманию факторов, лежащих в основе злокачественной трансформации при различных опухолях в целом и РМЖ в частности. Это способствовало эволюции лечения РМЖ в пользу более персонализированного подхода, основанного на молекулярном профиле опухоли конкретного пациента. В данной статье представлен обзор истории развития таргетной терапии при РМЖ и актуальная информация о ее текущем состоянии.

Ключевые слова: таргетная терапия, рак молочной железы.

Over the past 25 years, significant advances have been made in the development of targeted therapy for breast cancer (BC). This has become possible due to the rapid development of molecular biology and, as a result, a deeper understanding of the factors underlying malignant transformation in various tumors in general and BC in particular. This has contributed to the evolution of BC treatment in favor of a more personalized approach based on the molecular profile of a particular patient's tumor. This article provides an overview of the history of targeted therapy for BC and actual information on its current status.

Key words: targeted therapy, breast cancer.

Рак молочной железы классифицируется на молекулярном уровне в соответствии со статусом гормональных рецепторов и определенных факторов роста, и эта классификация составляет основу современной диагностики и лечения. Развитие резистентности к лечению и прогрессирование заболевания у части больных побудили исследователей к поиску новых методов лечения. В последние годы большая часть исследований в онкологии была сосредоточена на разработке таргетных препаратов, направленных непосредственно против конкретных молекулярных аномалий. Многообещающие успехи были достигнуты в клинических исследованиях, изучающих эффективность новых таргетных препаратов и их комбинаций с существующими методами лечения при РМЖ. Моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы, конъюгаты антитело-цитостатик, ингибиторы пути PI3K/Akt/mTOR, ингибиторы CDK 4/6, ингибиторы PARP входят в число таргетных препаратов, используемых при лечении РМЖ. В этом обзоре мы постарались представить эволюцию таргетной терапии при РМЖ и ее текущее положение.

Эндокринная терапия

Начиная разговор о таргетной терапии при РМЖ, нельзя не упомянуть тамоксифен, который является первым и наиболее изученным примером таргетной терапии в нашем арсенале. Будучи селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (ER), способным конкурентно связываться с ними в клетках РМЖ, тамоксифен улучшает выживаемость больных ранним и метастатическим РМЖ независимо от функции яичников у пременопаузальных и постменопаузальных женщин [1, 2]. В исследованиях 1970-х гг. у женщин в постменопаузе частота ответа на лечение составляла порядка 50–70% при наличии в опухоли ER и рецепторов прогестерона (PR). Напротив, у тех, кто имел ER/PR-отрицательные опухоли, частота ответа составляла менее 10%. Группа исследователей раннего рака молочной железы (EBCSG) провела метаанализ результатов нескольких адъювантных клинических исследований и сообщила о влиянии тамоксифена на выживаемость пациентов с ER+ РМЖ. Эти результаты показали улучшение 10-летней выживаемости на 10,9% больных с поражением лимфатических узлов (61,4% против 50,5%, $p < 0,00001$) и 5,6% – для больных без поражения лимфатических узлов (78,9% против 73,3%, $p < 0,00001$) [3]. Анализ EBCSG также показал, что адъювантная терапия тамоксифеном снизила риск развития контралатерального РМЖ на 39% по сравнению с отсутствием адъювантной терапии [2]. Далее были разработаны другие препараты эндокринотерапии, стероидные и нестероидные ингибиторы ароматазы, дегрейдор (разрушитель) ER фулвестрант, которые и по сей день широко используются в лечении как раннего, так и распространенного РМЖ в самостоятельном варианте и в комбинации с другими таргетными препаратами.

Анти-HER2 направленная терапия

Моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназ

Трастузумаб

Открытие трастузумаба, моноклонального антитела (МАТ), которое ингибирует внеклеточный домен рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), рассматривается как начало новой эры в таргетной терапии РМЖ. HER2 – это трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который опосредует клеточную пролиферацию, выживание, дифференциацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование [4]. Гетеродимеризация HER2 с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR/HER1) приводит к фосфорилированию тирозина, что инициирует активацию внутриклеточных сигнальных путей [5]. D.J. Slamon et al. были первыми, кто связал амплификацию гена HER2 с исходами заболевания при раке молочной железы [6]. Они сообщили об амплификации HER2 в 53/189 (28%) проанализированных первичных опухолях молочной железы человека и обнаружили связь с более высоким риском рецидива и смерти. Эти результаты дали четкое обоснование для разработки агентов против HER2 [7]. Первым таким препаратом, который был разработан и одобрен для клинического применения, был трастузумаб, гуманизированное МАТ, направленное против внеклеточного эпитопа HER2 [8]. Связывание трастузумаба с HER2 вызывает снижение регуляции рецептора, подавляя пролиферацию и выживаемость раковых клеток с повышенной экспрессией HER2 [9, 10].

Н0648g было пилотным исследованием для оценки эффективности трастузумаба в комбинации с химиотерапией (ХТ) в первой линии лечения метастатического HER2+ РМЖ. Пациенты были рандомизированы в 4 группы лечения. На основе существующих стандартов лечения пациентам, которые ранее получали антрациклины, назначали паклитаксел в монорежиме или в сочетании с трастузумабом. Пациентам, которые не получали ранее антрациклины, назначали антрациклин плюс циклофосфамид в сочетании или без трастузумаба. В ИТ-популяции добавление трастузумаба увеличивало время до прогрессирования (ВДП) заболевания с 4,5 до 6,9 мес. (ОР 0,51 (0,41–0,63), $p < 0,001$) [11]. Преимущество было наиболее выраженным для комбинации паклитаксел+трастузумаб. В этой группе лечения медиана ВДП увеличилось с 3,0 мес. при использовании только паклитаксела до 6,9 месяцев при добавлении трастузумаба (ОР 0,38 (0,27–0,53), $p < 0,001$). На основании результатов Н0648g трастузумаб получил в 1998 г. одобрение FDA на использование в сочетании с паклитакселом в качестве терапии первой линии для метастатического HER2+ РМЖ [12]. Дальнейшие исследования подтвердили эффективность добавления трастузумаба к

таксанам при метастатическом раке в отношении как БРВ, так и общей выживаемости (ОВ) [13, 14].

После успехов трастузумаба при метастатическом РМЖ началось его изучение при ранних стадиях в качестве адъювантной терапии. BCIRG-006 было исследованием III фазы, в котором оценивалась эффективность добавления трастузумаба к стандартным антрациклиновым и не-антрациклиновым режимам адъювантной терапии. Добавление трастузумаба к адъювантной терапии значительно увеличило БРВ и ОВ как при 5-, так и при 10-летнем анализе [15, 16]. Исследование HERA также оценивало трастузумаб в адъювантной терапии. Пациентам с неметастатическим HER2+ РМЖ назначали адъювантную ХТ с трастузумабом или без него в течение 1 года или 2 лет [17, 18]. Через 10 лет после рандомизации выживаемость без признаков заболевания составила 69% для групп, получавших 1-летний либо 2-летний курс трастузумаба, по сравнению с 63% в группе контроля (ОР 0,76 (0,68–0,86)) [19]. ОВ составила 81% для любой из групп с трастузумабом и 75% – в группе наблюдения. В 2006 г. FDA утвердила трастузумаб в качестве адъювантной терапии раннего HER2+ РМЖ. Подводя итог, можно без преувеличения сказать, что появление трастузумаба имело революционное значение в изменении естественного течения HER2+ РМЖ.

Лапатиниб

Дальнейшие успехи таргетной терапии при РМЖ также связаны с появлением различных классов анти-Her2 направленных препаратов. Значимость HER2 как онкогенного фактора при РМЖ привела к разработке перорально биодоступных малых молекул, которые ингибируют каталитическую активность HER2. Первый ингибитор тирозинкиназы, одобренный для лечения РМЖ, лапатиниб, конкурентно ингибирует EGFR и HER2 с аналогичной аффинностью и, как было показано в доклинических исследованиях, вызывает селективную остановку роста и апоптоз в клеточных линиях РМЖ с повышенной экспрессией HER2 [20]. Рандомизированное исследование III фазы EGF100151 изучало эффективность лапатиниба в сочетании с капецитабином для второй линии терапии распространенного HER2+ РМЖ, который прогрессировал на фоне таксанов, антрациклинов и трастузумаба. Медиана ВДП составила 4,4 месяца при применении только капецитабина и 8,4 месяца – при применении комбинации лапатиниба и капецитабина [21]. В окончательном анализе различия были менее выраженными – 1,9 мес., но все еще статистически значимыми (ОР 0,57 (0,47–0,77), $p < 0,00013$). На основании этих данных FDA в 2007 г. одобрило лапатиниб в сочетании с капецитабином в качестве терапии второй линии для лечения распространенного РМЖ [22]. В дальнейшем лапатиниб изучался в комбинации с эндокринотерапией ± трастузумабом, различными цитостатиками и в качестве

двойной таргетной терапии с трастузумабом. Все эти режимы и по сей день используются в клинической практике. Комбинации лапатиниба с различными режимами ХТ изучались также и при раннем РМЖ в качестве нео- и адъювантной терапии. Наиболее крупными исследованиями были NeoALTTO и ALTTO. В исследовании NeoALTTO было показано, что добавление лапатиниба к комбинации трастузумаба и паклитаксела статистически значимо увеличивает частоту полных патоморфологических регрессий (pCR), однако не транслируется в значимый выигрыш в БРВ [23]. Не было показано также значимого увеличения выживаемости при добавлении лапатиниба к стандартной адъювантной терапии в исследовании ALTTO [24]. Эти данные, а также относительно высокая токсичность лапатиниба не позволили ему стать стандартом лечения раннего РМЖ.

Нератиниб

Нератиниб – это необратимый пан-HER ингибитор второго поколения, который дополнительно индуцирует деградацию рецепторов [25, 26]. NefERT-T было клиническим испытанием II фазы, разработанным для сравнения нератиниба с трастузумабом в сочетании с паклитакселом для пациентов с распространенным РМЖ, не получавших ХТ. Не наблюдалось различия в ВВП между группами нератиниба и трастузумаба [27]. Однако частота рецидива заболевания с локализацией в ЦНС была значительно ниже, а время до появления метастазов в ЦНС было значительно больше у пациентов, получавших нератиниб, а не трастузумаб. Относительное преимущество нератиниба в предотвращении метастазирования в ЦНС может быть связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для малой молекулы (нератиниба), что и было продемонстрировано в доклинических исследованиях [28]. CEREBEL было исследованием III фазы, в котором сравнивали лапатиниб с трастузумабом в комбинации с капецитабином. В отличие от NefERT-T, в CEREBEL не было показано различия между группами лечения в частоте метастазов в ЦНС [29]. Причина этого расхождения между исследованиями неясна, но может отражать различные протоколы скрининга имеющегося заболевания ЦНС на исходном уровне, использование таксана вместо антифолата или предшествующее использование ХТ среди участников исследования CEREBEL.

В исследовании ExteNET были включены пациенты II-III стадии HER2+ РМЖ, которые завершили адъювантную терапию трастузумабом. Пациенты получали нератиниб или плацебо непрерывно в течение 1 года. Через 2 года после рандомизации нератиниб имел значительное преимущество в отношении выживаемости без инвазивного заболевания [30]. Это сохранялось и при 5-летнем анализе с абсолютным преимуществом 5,1% по сравнению с плацебо [31]. Преимущество было зафиксировано для пациентов,

которые начали принимать нератиниб в течение 1 года после завершения адъювантной терапии трастузумабом. Дальнейший анализ показал, что нератиниб имел значительное преимущество только для пациентов с ER+/HER2+ заболеванием [32]. Нератиниб – единственный ингибитор тирозинкиназы, который в настоящее время одобрен FDA для ранней стадии заболевания и обычно применяется в течение 1 года после адъювантной терапии трастузумабом у пациентов с ER+/HER2+ РМЖ и высоким риском рецидива (не зарегистрирован в РФ) [30–32].

Тукатиниб

Тукатиниб является селективным ингибитором HER2 с HER2-опосредованной цитотоксичностью, продемонстрированной в доклинических моделях [33–35]. Тукатиниб превосходил лапатиниб или нератиниб у мышей с HER2+ внутричерепными ксенотрансплантатами, показывая потенциальную эффективность по сравнению с другими препаратами в отношении контроля метастазов в ЦНС [36]. Испытание фазы II HER2CLIMB было разработано для оценки тукатиниба в третьей линии лечения распространенного HER2+ РМЖ, при прогрессировании после терапии трастузумабом, пертузумабом и трастузумабом эмтанзином. Пациенты получали либо тукатиниб, либо плацебо в комбинации с капецитабином и трастузумабом. По сравнению с плацебо режим, содержащий тукатиниб, значимо увеличил медиану ВВП (на 2,2 мес.) (ОР 0,54 (0,42–0,71), $p < 0,00001$) и медиану ОВ (на 4,5 мес.) (ОР 0,66 (0,50–0,87), $p < 0,0048$) по сравнению с плацебо [37]. Кроме того, преимущество тукатиниба в отношении ВВП и ОВ наблюдалось у пациентов с исходным поражением ЦНС. На основании положительных результатов исследования HER2CLIMB FDA одобрило тукатиниб в сочетании с капецитабином и трастузумабом для пациентов с распространенным HER2+ РМЖ и прогрессированием во время или после анти-HER2 терапии (не зарегистрирован в РФ) [38].

Пертузумаб

После успеха трастузумаба было разработано второе анти-HER2 МАТ пертузумаб. В отличие от трастузумаба, который связывается с доменом IV и вызывает деградацию HER2, пертузумаб связывается с доменом II и блокирует гетеродимеризацию HER2 с HER3 [39]. Трастузумаб и пертузумаб в доклинических испытаниях продемонстрировали синергичную противоопухолевую активность, что явилось обоснованием для их совместного использования в терапии РМЖ [40, 41]. В нескольких клинических испытаниях изучалась комбинация пертузумаба и трастузумаба, также известная как двойная анти-HER2-блокада. Исследование III фазы CLEOPATRA сравнивало пертузумаб или плацебо в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в качестве терапии первой линии ме-

тастатического HER2+ РМЖ. По сравнению с плацебо пертузумаб увеличил ВВП с 12,4 до 18,5 мес. (ОР 0,62 (0,51–0,75), $p < 0,0001$) и увеличил медиану времени до метастазирования в ЦНС с 11,9 до 15,0 мес. [42, 43]. В окончательном анализе разница в медиане ОВ также была значительной: 40,8 мес. – в группе плацебо и 56,5 мес. – в группе пертузумаба (ОР 0,68 (0,56–0,84), $p < 0,001$) [44]. На основании этого исследования комбинация доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба была утверждена FDA в качестве стандарта первой линии лечения метастатического HER+ РМЖ.

В отличие от исследований с лапатинибом исследования по нео- и адъювантному использованию пертузумаба были более успешными. В исследованиях II фазы NeoSphere и TRYRNAENA исследовалась эффективность и безопасность двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в неoadъювантном режиме. В исследовании NeoSphere было показано, что добавление пертузумаба к терапии доцетакселом и трастузумабом приводит к увеличению частоты pCR в молочной железе и лимфоузлах с 21,5 до 39,3% (ОР 0,55, $p = 0,0072$) [45]. Причем наибольшие различия наблюдались у больных с рецептороотрицательными опухолями – 63,2% в комбинированной группе против 36,8% в группе с трастузумабом (pCR в молочной железе) против 26 и 20% при гормонозависимых опухолях соответственно. Трехлетняя БРВ в группе двойной анти-HER2 блокады составила 86% против 81% в группе с трастузумабом (ОР 0,69) [46]. В исследовании TRYRNAENA изучалась общая и кардиологическая безопасность двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в сочетании со стандартными режимами ХТ антрациклинами и таксанами, а также доцетакселом в сочетании с карбоплатином [47]. Было показано, что частота побочных явлений значимо не различалась между группами и определялась в первую очередь токсичностью проводимой ХТ. Частота pCR была высокой во всех группах – от 54,7% до 63,6%. В настоящее время пертузумаб является стандартным компонентом неoadъювантной терапии при HER2+ РМЖ.

В исследовании APHINITY III фазы изучалась эффективность добавления пертузумаба к стандартной адъювантной терапии антрациклинами, таксанами и трастузумабом. Было показано, что добавление пертузумаба приводит к небольшому, но статистически значимому выигрышу в отношении БРВ, но только у больных с поражением лимфоузлов (N+) [48]. В 2017 г. FDA выдало очередное одобрение пертузумабу для использования в сочетании с трастузумабом и ХТ в качестве адъювантной терапии у пациентов с HER2+ ранним РМЖ с высоким риском рецидива.

Маргетуксимаб

Маргетуксимаб – это анти-HER2 МАТ, родственное трастузумабу, но содержащее сконструированный домен Fc, который имеет повышенное сродство к

CD16A и пониженное сродство к CD32B [49]. Эта модификация усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). Трастузумаб также вызывает ADCC, но имеет более низкое сродство к CD16A-158F, которое обнаруживается примерно у 85% пациентов [50]. Это более сильное взаимодействие маргетуксимаба с CD16A-158F дает ему преимущество перед другими антителами против HER2 в терапии РМЖ, что подтверждено в доклинических исследованиях [51]. Исследование SOPHIA сравнило эффективность маргетуксимаба с трастузумабом в лечении распространенного РМЖ с прогрессированием после двух или более линий анти-HER2 терапии, включая пертузумаб. По сравнению с трастузумабом маргетуксимаб увеличил ВВП примерно на 1 мес. в ИТТ-популяции [50]. Подгрупповой анализ показал, что преимущество маргетуксимаба является избирательным для пациентов, носящих аллель CD16A-158F (носители F/F или V/F), с увеличением ВВП на 1,8 мес. Напротив, маргетуксимаб не обеспечил клинического преимущества у гомозигот CD16A-158 V/V по сравнению с трастузумабом. На основании результатов исследования SOPHIA FDA предоставило регулярное одобрение маргетуксимабу в сочетании с ХТ при метастатическом HER2+ РМЖ в качестве препарата третьей линии после двух и более схем анти-HER2 терапии, из которых по крайней мере одна была предназначена для метастатического заболевания (не зарегистрирован в РФ) [52].

Конъюгаты антитело-цитостатик

Трастузумаб эмтанзин

Очередным прорывом в лечении солидных опухолей в целом и РМЖ в частности было создание препаратов с принципиально новым механизмом действия, а именно конъюгатов антитело-цитостатик. И первым таким препаратом был трастузумаб эмтанзин или T-DM1. TDM1 представляет собой конъюгат трастузумаба с производным мейтанзина, цитотоксическим агентом, стабилизирующим микротрубочки. Трастузумаб распознает HER2+ опухолевые клетки, соединяется с HER2-рецептором, после чего комплекс антитело-рецептор интернализуется в клетку путем эндоцитоза, а активный метаболит DM1 высвобождается путем протеолитического переваривания антитела. Такое сочетание позволяет противоопухолевым препаратам проникать непосредственно в HER2+ клетки, минимизируя токсическое воздействие на здоровые ткани.

Исследование EMILIA изучало эффективность трастузумаба эмтанзина при распространенном HER2+ РМЖ. У пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после лечения трастузумабом и таксанами или рецидив в течение 6 месяцев после лечения ранней стадии заболевания. Пациенты получали либо трастузумаб эмтанзин, либо комбина-

цию лапатиниба и капецитабина. Медиана ВВП была значительно больше при применении трастузумаба эмтанзина по сравнению с лапатинибом и капецитабином: 9,6 и 6,4 мес. (ОР 0,65 (0,55–0,77), $p < 0,0001$) соответственно [53]. В финальном анализе EMILIA медиана ОВ была на 4 мес. больше на терапии трастузумабом эмтанзином по сравнению с лапатинибом и капецитабином (ОР 0,75 (0,64–0,88), $p = 0,0003$) [54]. В 2013 г. на основании результатов EMILIA трастузумаб эмтанзин (адо-трастузумаб эмтанзин) получил одобрение FDA для лечения метастатического HER2+ РМЖ [55].

Эффективность трастузумаба эмтанзина также оценивалась в отношении резидуального HER2+ РМЖ после неоадьювантной химиотаргетной терапии и хирургического удаления опухоли. Пациенты в исследовании KATHERINE получали адьювантную терапию трастузумабом или трастузумабом эмтанзином 1 раз в 3 недели в течение 14 циклов. Выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) через 3 года после рандомизации составила 88% в группе с трастузумабом эмтанзином и 77% – в группе трастузумаба (ОР 0,50 (0,39–0,64), $p < 0,0001$) [56]. Различия в 7-летней ВБИЗ составили 13,7%, также были продемонстрированы значимые различия в ОВ – 89,1% в группе трастузумаба эмтанзина и 84,4% в группе контроля (ОР 0,66 (0,51–0,87), $p = 0,0027$). На основании результатов исследования KATHERINE FDA в 2019 г. утвердила трастузумаб эмтанзин в качестве адьювантной терапии для пациентов с HER2+ ранним РМЖ с резидуальной опухолью после неоадьювантной терапии, включавшей трастузумаб и таксансодержащую ХТ.

Трастузумаб дерукстекан

Трастузумаб дерукстекан (T-DXd) представляет собой конъюгат антитела (трастузумаба) с цитостатиком (ингибитором топоизомеразы I дерукстеканом), соединенных тетрапептидным линкером [57]. Доклинические испытания с трастузумабом дерукстеканом подтвердили специфичность антител к опухолям, экспрессирующим HER2, но с мощным «эффектом свидетеля». Это делает трастузумаб дерукстекан потенциально эффективным терапевтическим средством для опухолей с гетерогенной и низкой экспрессией HER2. «Эффект свидетеля» объясняется высокой пассивной проницаемостью мембраны полезной нагрузки дерукстекана [58].

Эффективность трастузумаба дерукстекана у предлеченных больных HER2+ метастатическим РМЖ, ранее получавшим лечение трастузумабом эмтанзином, изучалась в однорукавном исследовании II фазы DESTINY-Breast01 [59]. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 6 (2–27). В ИТТ-популяции частота объективного ответа на дозе 5,4 мг/кг составила 60,9%, причем в 6,0% был зафиксирован полный ответ при медиане времени наблюдения 11,1 месяцев. Медиана ВВП составила

19,4 мес., медиана ОВ – 29,1 мес. На основании этих данных FDA в 2019 г. присвоило T-DXd статус терапии прорыва и предоставило ускоренное одобрение для пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2+ РМЖ, получавшим ранее 2 или более режима анти-HER2 терапии по поводу метастатической болезни.

После таких выдающихся результатов, показанных T-DXd у сильно предлеченных больных, последовали исследования, изучавшие его эффективность в более ранних линиях лечения. В исследовании III фазы DESTINY-Breast02 T-DXd сравнивался с терапией по выбору врача (ТВВ) у больных, получивших ранее терапию трастузумабом эмтанзином; медиана количества предшествующих линий терапии по поводу метастатического рака составила 2 [60]. Частота объективного ответа составила 69,7% в группе T-DXd против 29,2% в группе ТВВ, медиана ВВП – 17,8 мес. против 6,9 мес. (ОР 0,35 (0,28–0,45), $p < 0,000001$), а медиана ОВ – 39,2 мес. против 26,5 мес. (ОР 0,65 (0,50–0,86), $p < 0,0021$) соответственно. В исследовании DESTINY-Breast03 сравнивались трастузумаб дерукстекан с трастузумабом эмтанзином в качестве препаратов второй линии для лечения распространенного HER2+ РМЖ после прогрессирования на трастузумабе и таксанах. Медиана ВВП составила 28,8 мес. в группе трастузумаба дерукстекана и 6,8 месяцев – для пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин (ОР 0,33 (0,26–0,43), $p < 0,000001$) [61]. Частота объективного эффекта составила 79,7% и 34,2%, в т.ч. полных регрессий – 16,1% и 8,7% соответственно. Медиана ОВ на момент последнего анализа не была достигнута ни в одной из групп, однако отношение рисков ОР составило 0,64 (0,47–0,87) с $p = 0,0037$ в пользу T-DXd. На основании результатов исследования DESTINY-Breast03 FDA выдало в 2022 г. регулярное одобрение на использование трастузумаба дерукстекана для лечения рецидивирующего или рефрактерного РМЖ после анти-HER2 терапии. Однако надо отметить, что данное исследование не дает четкого ответа на вопрос об оптимальной последовательности терапии метастатического HER2+ РМЖ – в частности, о месте трастузумаба дерукстекана в цепочке других опций анти-HER2 терапии, так как в группе контроля, в которой больные получали трастузумаб эмтанзин, только 17,3% больных после прогрессирования получали терапию T-DXd. А мы знаем из предшествующих исследований, что T-DXd эффективен после трастузумаба эмтанзина, но не знаем, насколько эффективна обратная последовательность.

Как уже было отмечено выше, T-DXd обладает «эффектом свидетеля»: после высвобождения цитостатика в HER2+ опухолевых клетках и их последующего разрушения цитостатик (дерукстекан) за счет своей способности проникать через клеточную мембрану выходит из HER2+ опухолевой клетки в межклеточное пространство и затем попадает в соседние опухолевые

клетки, которые могут не иметь гиперэкспрессии или амплификации HER2 в силу гетерогенности опухоли. На основании этих данных были проведены предклинические исследования T-DXd при опухолях с низкой экспрессией HER2 (HER2-low). Результаты показали его эффективность. Низкая экспрессия HER2 – это экспрессия 2+ по данным ИГХ-исследования в сочетании с отрицательным результатом FISH или экспрессия 1+ по данным ИГХ-исследования. В исследовании DESTINY-Breast04 III фазы изучалась эффективность T-DXd по сравнению с ТВВ у больных с HER2-low метастатическим РМЖ, получившим 1-2 линии терапии по поводу метастатического заболевания [62]. В случае ER+ заболевания, а таких случаев в исследовании было порядка 90%, требовалось, чтобы пациенты получали ранее эндокринотерапию (\pm CDK4/6-ингибиторы). Остальные 10% больных имели тройной негативный иммунофенотип РМЖ. Медиана ВВП в ИТТ-популяции составила 9,9 мес. в группе T-DXd и 5,1 мес. – в группе ТВВ (ОР 0,50 (0,40–0,63), $p < 0,001$). Примерно такие же цифры были получены при ER+ опухолях: 10,1 против 5,4 мес. соответственно. ОВ была также значимо выше в группе T-DXd: 23,4 мес. против 16,8 мес. в группе ТВВ (ОР 0,64 (0,49–0,84), $p < 0,001$) как в ИТТ-популяции, так и при ER+ опухолях (23,9 и 17,5 мес.) соответственно. Но наибольший интерес представляет эксплораторный анализ группы тройного негативного РМЖ в данном исследовании, так как это наиболее неблагоприятная группа больных с ограниченным арсеналом эффективных возможностей лечения. И в данной, пусть и небольшой группе больных, было показано преимущество T-DXd по сравнению с ТВВ: медиана ВВП составила 8,5 мес. против 2,9 мес. (ОР 0,46 (0,24–0,89)), а медиана ОВ – 18,2 против 8,3 мес. (ОР 0,48 (0,24–0,95)) соответственно. На основании результатов данного исследования в августе 2022 г. FDA одобрило T-DXd для лечения пациентов с метастатическим HER2-low РМЖ, ранее получавших терапию по поводу метастатического рака или тех, у которых развился рецидив заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адьювантной ХТ.

Таргетная терапия люминального HER– РМЖ

Ингибиторы mTOR

Эверолимус

Одним из механизмов эндокринорезистентности является активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR. Ингибитор mTOR эверолимус стал первым (после эндокринотерапии) новым таргетным препаратом для применения при ER+/HER2– РМЖ. Мишенью рапамицина у млекопитающих (mTOR) является серин/треониновая протеинкиназа, которая опосредует пролиферацию и выживание клеток ниже рецепторов тирозинкиназы, включая HER2 [63]. Внутриклеточный

протеин mTOR регулирует широкий спектр процессов на клеточном уровне, включая синтез белка, клеточный цикл, выживание клеток и метаболизм. Рапамицин, также известный как сиролimus, является натуральным продуктом, выделенным из почвенного микроба *Streptomyces hygroscopicus*. Связываясь с FK-связывающим белком 12 (FKBP12), рапамицин ингибирует комплекс 1 mTOR (mTORC1), тем самым подавляя активность сигнального пути mTOR [64]. Эверолимус (RAD001) является гидроксипропиловым производным рапамицина, не требующим метаболической активации [65]. В исследовании BOLERO-2 изучалось применение эверолимуса в сочетании со стероидным ингибитором ароматазы (ИА) эксместаном у больных ER+/HER2- метастатическим РМЖ после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы. По сравнению с плацебо использование эверолимуса в сочетании с эксместаном увеличивало медиану ВВП с 4,1 до 11,0 мес. (ОР 0,38 (0,31–0,48), $p < 0,0001$) [66, 67]. Эверолимус также увеличил медиану ОВ на 4,4 мес., но различие не было статистически значимым [68]. Основываясь на результатах BOLERO-2, FDA в 2012 г. одобрило эверолимус в сочетании с эксместаном для использования при распространенном HR+/HER2- РМЖ.

Ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6

Другая стратегия таргетной терапии включает воздействие на путь циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). CDK 4/6 играют центральную роль в фосфорилировании белка Rb, что позволяет клетке перейти от фазы G1 к фазе S в клеточном цикле [69]. Усиление фосфорилирования белка Rb было продемонстрировано в клетках РМЖ, устойчивых к гормонотерапии. Такие препараты как рибоциклиб, абемациклиб и палбоциклиб представляют собой малые молекулы, которые могут ингибировать путь CDK4/6, останавливая клеточный цикл и приводя к апоптозу опухолевых клеток. Использование ингибиторов CDK4/6 в сочетании с ИА оказывает синергетический эффект на ER+ клетки РМЖ. К настоящему моменту известны результаты многочисленных исследований, изучавших различные ингибиторы CDK4/6 в разных клинических ситуациях. В Российской Федерации зарегистрированы 3 препарата этой группы: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. В исследованиях PALOMA-2 [70], MONALEESA-2 [71], MONARCH-3 [72] изучалась эффективность комбинации ИА с палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом в первой линии лечения метастатического гормонозависимого РМЖ. Во всех исследованиях получено практически двукратное увеличение медианы ВВП, которая достигла 25–28 мес. с ОР 0,54–0,57. Подобные показатели ВВП ранее не были достигнуты ни в одном исследовании с применением различных режимов ХТ [73, 74]. Частота объективного ответа в данных исследованиях колебалась от 42 до 49%, что говорит о возможности

применения комбинации ИА с ингибиторами CDK4/6 у больных с симптомными метастазами. Кроме того, уже известны результаты этих исследований по ОВ. В исследовании MONALEESA-2 было показано, что добавление рибоциклиба к летрозолу обеспечивает статистически значимое увеличение медианы ОВ с 51,4 до 63,9 мес. (ОР 0,75; 0,58–0,97; $p = 0,0301$) [75]. В исследовании MONARCH-3 медиана ОВ в группе абемациклиба составила 66,8 мес. против 53,7 мес. в контрольной группе (ОР 0,804 (0,637–1,015), $p = 0,0664$) [76]. Выигрыш очевиден, хотя с формальной точки зрения согласно статистической гипотезе является погранично статистически не значимым. В исследовании PALOMA-2 добавление палбоциклиба к летрозолу не привело к увеличению медианы ОВ. Так, при медиане времени наблюдения 90 мес. медиана ОВ в группе палбоциклиба составила 53,9 мес. против 51,2 мес. в группе плацебо (ОР 0,956 (0,777–1,177), $p = 0,3378$) [77]. Надо отметить, что в исследовании PALOMA-2 по условиям протокола могли включаться больные как со вторичной, так и с первичной гормонорезистентностью, то есть с прогрессированием в процессе адъювантной гормонотерапии или в течение 12 мес. после ее окончания. Доля больных с первичной гормонорезистентностью в данном исследовании составила 21%. Напротив, в исследовании MONALEESA-2 и MONARCH-3 включались только больные с эндокриночувствительными опухолями, то есть с прогрессированием, которое имело место более чем 12 мес. спустя от окончания адъювантной гормонотерапии. Возможно, наличие больных с ранним прогрессированием, которые, как известно, имеют более неблагоприятный прогноз, чем больные с поздним рецидивом, повлияло на результаты исследования, в т.ч. на показатели ОВ. Так, при подгрупповом анализе исследования PALOMA-2 медиана ВВП в группе палбоциклиба у больных с ранними рецидивами составила 16,6 мес. против 30,3 мес. при поздних рецидивах, а медиана ОВ – 45,7 и 66,3 мес. соответственно.

Поскольку у ряда больных прогрессирование болезни наблюдается во время или в течение 1-го года после окончания адъювантной терапии ИА, а также во время терапии ИА при метастатической болезни, были инициированы исследования III фазы, которые изучали CDK4/6 ингибиторы в комбинации с фулвестрантом у больных, получавших ранее гормонотерапию тамоксифеном или ИА. Фулвестрант использовался в сочетании с палбоциклибом в исследовании PALOMA-3, с рибоциклибом – в исследовании MONALEESA-3 и с абемациклибом – в исследовании MONARCH-2 [78–80]. Все 3 исследования сравнивали комбинированную терапию с монотерапией фулвестрантом и показали значимое увеличение ВВП на 4,9–7,7 мес. Медианы ВВП в исследуемой и контрольной группах в исследовании PALOMA-3 были ниже (9,5 против 4,6 мес.), что можно объяснить включением в данное исследование прогностически менее благо-

приятной группы пациентов (допускалось наличие в анамнезе одной линии ХТ по поводу метастатического рака и неограниченного количества линий гормонотерапии). В исследовании MONALEESA-3 медиана ВВП были выше (20,5 против 12,8 мес.) в связи с тем, что в это исследование допускалось включение больных, которые ранее получили не более одной линии гормонотерапии по поводу метастатического рака, а также с *de novo* метастатическим раком, то есть менее предлеченных. В целом эти данные говорят о важности назначения CDK4/6 ингибиторов в первых линиях лечения, до назначения ХТ.

На основании полученных данных комбинация фулвестранта с CDK4/6 ингибиторами (палбоциклибом, рибоциклибом или абемациклибом) была одобрена для пациентов с распространенным РМЖ после прогрессирования на тамоксифене или ИА.

Большие споры вызывает целесообразность использования CDK4/6 ингибиторов в первой линии у всех больных метастатическим ER+/HER2– РМЖ с учетом того, что часть больных имеют случайно выявленные бессимптомные метастазы или минимальные проявления болезни. Кроме того, складывается впечатление, что после прогрессирования на CDK4/6 ингибиторах болезнь становится более агрессивной и утрачивает чувствительность к последующим линиям гормонотерапии. Возможным подтверждением этого являются весьма скромные результаты лечения больных, получавших ранее ингибиторы CDK4/6, фулвестрантом, а также комбинациями фулвестранта с эверолимусом и эксеместаном с эверолимусом: медиана ВВП в таких ситуациях не превышает 4 мес. Ответ на этот вопрос попыталось дать исследование SONIA [81]. Дизайн исследования предусматривал рандомизацию больных на 2 группы: в первой больные получали ИА в комбинации с CDK4/6 ингибиторами в первой линии лечения, при прогрессировании им назначался фулвестрант; больные во второй группе получали обратную последовательность двух линий терапии. Первичной конечной точкой была ВВП2, которая суммировала эффективность двух последовательных линий терапии. Статистически значимых различий получено не было: медиана ВВП2 в группе, где CDK4/6 ингибиторы назначались в первой линии, составила 31,0 мес. против 26,8 мес. в группе, где они назначались во второй линии (ОР 0,87 (0,74–1,03), $p=0,1$). Также не было получено различий в ОВ (45,9 против 53,7 мес. соответственно) (ОР 0,98 (0,80–1,20), $p=0,83$). Таким образом, на наш взгляд, можно выделить группу больных (у них могут быть бессимптомные метастазы, минимальные метастазы, отсутствие признаков эндокринорезистентности, отсутствие мутаций в гене PIK3CA), которые могут безболезненно перенести назначение CDK4/6 ингибиторов во второй линии терапии. Анализ результатов исследования SONIA показал, что такой подход не только не отражается негативным образом на долгосрочных результатах

лечения, но и существенно уменьшает токсичность лечения, в т.ч. финансовую.

Помимо распространенного РМЖ, использование CDK4/6 ингибиторов изучается при раннем РМЖ в качестве дополнения к адъювантной эндокринотерапии. Надо отметить, что 2 исследования с палбоциклибом PENELOPE-B и PALLAS оказались негативными, а вот результаты исследований с абемациклибом (MonarchE) и рибоциклибом (NATALEE) были формально позитивными. В исследовании III фазы MonarchE абемациклиб назначался совместно с адъювантной эндокринотерапией в течение 2 лет пациентам с наличием факторов неблагоприятного прогноза (с $N \geq 2$ или с N1 (1–3 пораженных лимфоузла и размером опухоли ≥ 5 см, степенью злокачественности 3 или $Ki-67 \geq 20\%$) [82]. Различия в 5-летней выживаемости без инвазивного заболевания (первичная конечная точка) составили 7,6% (86,6 против 76%). Данные по ОВ незрелые. На основании этих данных FDA в марте 2023 г. одобрило абемациклиб в сочетании с эндокринотерапией (тамоксифеном или ИА) для адъювантной терапии пациентов с ER+/HER2– РМЖ ранней стадии с высоким риском рецидива. В исследовании III фазы NATALEE включались больные с III, IV и даже II стадиями ER+/HER2– РМЖ [83]. При стадии II больные могли быть включены в исследование с N1 или N0 при наличии факторов высокого риска рецидива, например, степенью злокачественности 3 или 2 в сочетании с $Ki67 \geq 20\%$ или высоким риском по генным сигнатурам. Больные рандомизировались на получение ИА (+гозерелин у пременопаузальных больных) или ингибиторов ароматазы в комбинации с рибоциклибом. Рибоциклиб назначался на срок 3 года. На настоящий момент известны финальные результаты по 3-летней выживаемости без инвазивного рака (первичная конечная точка): абсолютные различия составили 3,1% (90,7% – в группе рибоциклиба и 87,6% – в группе ИА в монорежиме) (ОР 0,749 (0,628–0,892), $p=0,0006$) [84]. Результаты данных исследований вызывают большие споры среди онкологов: в частности, критически оценивается клиническая значимость полученных различий (особенно в исследовании NATALEE); остается неясным, будут ли эти различия транслироваться в увеличение ОВ, а именно этот показатель является основной целью адъювантной терапии, или данная терапия просто откладывает прогрессирование. На сегодняшний день очевидно, что ценой назначения терапии, возможно, ненужной и, в большинстве случаев, токсичной (не только с медицинской точки зрения, но и с финансовой) большому количеству больных (с учетом включения II ст. из исследования NATALEE), мы предотвращаем, а возможно, просто откладываем прогрессирование у единиц. Пока нет доказательств того, что продолжительность жизни больных, получающих с адъювантной целью ингибиторы CDK4/6, будет существенно больше по сравнению с больными, которым данные препараты будут назначены по факту прогрессирования (в составе

комбинированной гормонотерапии), т.е. при наличии проявлений болезни и возможности контроля эффективности терапии. Кроме того, стоит подчеркнуть хорошо известный факт, что далеко не у всех больных даже при наличии неблагоприятных факторов прогноза возникает прогрессирование.

PI3K ингибиторы

Приблизительно 40% случаев HR+/HER2- РМЖ имеют активирующие мутации в гене PIK3CA в опухоли. Эти мутации вызывают гиперактивацию каталитической субъединицы p110 α фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [85]. Мутации PI3K p110 α определяют устойчивость к эндокринной терапии и химиотерапии, коррелируя с неблагоприятными клиническими исходами [86–88]. Аппелисиб является ингибитором PI3K с активностью в клеточной культуре и в моделях ксенотрансплантатов опухолей. Наличие мутаций PIK3CA положительно коррелирует с чувствительностью к этому классу препаратов [89]. В исследовании SOLAR-1 участвовали пациенты в постменопаузе с HR+/HER2- распространенным РМЖ, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после терапии ИА [90]. Участники получали аппелисиб или плацебо в сочетании с фулвестрантом. Для пациентов с мутациями PIK3CA медиана ВВП была почти удвоена с помощью аппелисиба и составила 5,7 месяцев в группе плацебо и 11,0 месяцев в группе аппелисиба (ОР 0,65 (0,50–0,85), p=0,00065). На основании положительных результатов SOLAR-1 FDA одобрило аппелисиб в сочетании с фулвестрантом для лечения распространенного HR+/HER2- РМЖ с мутациями PI3KCA у женщин в постменопаузе.

АКТ ингибиторы

АКТ является ключевым узлом сигнального пути фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K)–АКТ–PTEN. Гиперактивация пути происходит примерно в половине случаев ER+/HER2- РМЖ посредством активирующих мутаций в генах PIK3CA и АКТ1 и инактивирующих изменений в PTEN [91, 92]. Капивасертиб – перорально биодоступный низкомолекулярный ингибитор всех трех изоформ АКТ [93]. Капивасертиб ингибировал АКТ в доклинических моделях путем дефосфорилирования ключевых нисходящих мишеней; препарат также продемонстрировал антипролиферативную активность в клеточных линиях РМЖ и имел синергичную противоопухолевую активность в сочетании с эндокринотерапией в доклинических моделях [94, 95]. В исследовании II фазы FAKTION терапия капивасертибом в сочетании с фулвестрантом значительно увеличила ВВП и ОВ по сравнению с монотерапией фулвестрантом у больных в постменопаузе с распространенным ER+/HER2- РМЖ, которые ранее получали эндокринотерапию [95, 96].

CAPitello-291 – исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность тера-

пии капивасертибом и фулвестрантом у пациентов с распространенным ER+/HER2- РМЖ, у которых заболевание прогрессировало во время или после терапии ИА (\pm ингибитором CDK4/6). В исследовании 40,8% пациентов имели альтерации пути АКТ, а 69,1% больных ранее получали ингибиторы CDK4/6 для лечения распространенного РМЖ [97]. В общей популяции медиана ВВП составила 7,2 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта по сравнению с 3,6 мес. в группе плацебо и фулвестранта (ОР 0,60, (0,51–0,71), p<0,001). В популяции с альтерациями пути АКТ медиана ВВП составила 7,3 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта по сравнению с 3,1 мес. в группе плацебо и фулвестранта (ОР 0,50, (0,38–0,65), p<0,001). В ноябре 2023 г. FDA одобрило капивасертиб в комбинации с фулвестрантом для пациентов с местнораспространенным или метастатическим HR+/HER2- РМЖ и одной или несколькими альтерациями PIK3CA/АКТ1/PTEN, выявленными с помощью одобренного FDA теста, после прогрессирования по крайней мере на одном режиме эндокринотерапии по поводу метастатического рака или рецидива во время или в течение 12 месяцев после завершения адьювантной терапии.

Таргетная терапия тройного негативного РМЖ

Конъюгаты TROP2 антитело-цитостатик

Сацитузумаб говитекан

До недавнего времени в руках онколога не было таргетных препаратов для лечения тройного негативного подтипа РМЖ, имеющего агрессивное течение и наихудшие показатели выживаемости. С появлением конъюгатов TROP2 антитело-цитостатик эта ситуация изменилась.

Сацитузумаб говитекан представляет собой конъюгат антитела с лекарственным средством, где антитело используется для доставки цитотоксического химиопрепарата. Антитело направлено против антигена поверхности клеток трофобласта человека (TROP2), гликопротеина, который высоко экспрессируется в карциномах и связан с пролиферацией и инвазией [98]. Цитостатик SN-38 в составе сацитузумаба говитекана представляет собой тот же активный метаболит, который генерируется пролекарством, иринотеканом (CPT-11) [99, 100]. Благодаря конъюгации SN-38 с анти-TROP2-антителом цитостатик доставляется в опухолевые клетки, где весь комплекс интернализуется и гидролизующий линкер расщепляется, высвобождая активное лекарство. Исследования показали сопоставимую эффективность между сацитузумабом говитеканом и SN-38 в индукции апоптоза и ингибировании роста опухоли [101, 102]. Кроме того, SN-38 в сацитузумабе говитекане защищен от глюкуронирования, что помогает увеличить воздействие препарата и снизить его токсичность [101].

ASCENT было исследованием сацитузумаб говитекана для пациентов с распространенным тройным негативным РМЖ, прогрессирующим во время или после как минимум двух предшествующих стандартных линий лечения. Пациенты получали сацитузумаб говитекану или монокимиотерапию по выбору врача. Первичной конечной точкой была ВБП для пациентов без метастазов в головном мозге при включении в исследование. Результаты показали, что сацитузумаб говитекан превосходит ТВВ, увеличивая медиану ВБП более чем в 3 раза: с 1,7 до 5,6 мес. (ОР 0,39, (0,31–0,49), $p < 0,0001$). [103]. Кроме того, медиана ОВ почти удвоилась в группе исследуемого препарата с 6,7 до 12,1 мес. (ОР 0,48, (0,39–0,59), $p < 0,0001$). На основании этих положительных результатов FDA в апреле 2021 г. предоставило регулярное одобрение сацитузумабу говитекану при тройном негативном РМЖ после двух или более предшествующих линий системной терапии, среди которых как минимум одна назначалась по поводу метастатического заболевания.

Кроме того, в феврале 2023 г. FDA одобрило сацитузумаб говитекан для пациентов с метастатическим ER+/HER2– РМЖ, которые получили эндокринотерапию и не менее двух дополнительных линий системной терапии по поводу метастатического заболевания. Основанием для этого послужили результаты исследования TROPiCS-02, в которое включались пациенты с ER+/HER2– РМЖ с прогрессирующим после ингибитора CDK 4/6, эндокринотерапии и таксанов [104]. Пациенты рандомизировались на получение сацитузумаб говитекана и монокимиотерапию по выбору врача. Медиана ВБП составила 5,5 мес. в группе сацитузумаб говитекана и 4 мес. в группе ХТ (ОР 0,661 (0,529–0,826), $p = 0,0003$). Медиана ОВ составила 14,4 мес. и 11,2 мес. соответственно.

Таргетная терапия РМЖ с мутациями в BRCA1/2

PARP ингибиторы

Поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) 1 и 2 участвуют в репарации ДНК путем эксцизионной репарации оснований. Белки BRCA 1 и 2 участвуют в репарации двухцепочечных разрывов посредством гомологичной рекомбинации [105]. Было показано, что опухоли с мутациями BRCA 1 и 2 особенно чувствительны к ингибированию PARP, что приводит к хромосомной нестабильности и апоптозу [106, 107]. Этот принцип «синтетической летальности» объясняется дефицитом гомологичной рекомбинации в раковых клетках с мутацией BRCA1/2, что предотвращает репарацию повреждений, вызванных ингибитором PARP в репликативных вилках [108, 109]. В настоящее время для применения при BRCA-ассоциированном РМЖ одобрены два PARP ингибитора – олапариб и талазопариб.

Олапариб

В исследовании III фазы OlympiAD изучалась эффективность олапариба в монорежиме по сравнению с ТВВ (монокимиотерапия) у больных метастатическим BRCA-ассоциированным HER2– РМЖ [110]. Пациенты могли получить не более 2 предшествующих линий терапии по поводу метастатического рака, включая препараты платины, однако не должно было быть зафиксировано прогрессирование на них. Важно отметить, что количество больных тройным негативным и ER+/HER2– РМЖ было сопоставимым, что отражает важность тестирования больных люминальным подтипом РМЖ на наследственные мутации в генах BRCA1/2. Олапариб показал статистически значимый выигрыш по сравнению со стандартной ТВВ: медиана ВБП составила 7,0 против 4,2 мес. (ОР = 0,58 (0,43–0,80), $p = 0,0009$) соответственно. При тройном негативном РМЖ медиана ВБП в группе олапариба составила 5,6 мес. против 2,9 мес. в группе контроля. В январе 2018 г. FDA выдало одобрение олапарибу для лечения пациенток с патогенными или вероятно патогенными наследственными мутациями BRCA1/2 и HER2– метастатическим РМЖ, которые получали ХТ в неoadъювантном, адъювантном режиме или по поводу метастатического заболевания.

В связи с успехами PARP ингибиторов при метастатическом раке была предпринята попытка их изучения при раннем РМЖ. Так, в исследовании OlympiA изучалась эффективность адъювантной терапии олапарибом в течение 1 года у больных BRCA-ассоциированным HER2– РМЖ [111]. В исследование включались больные с тройным негативным подтипом с резидуальной опухолью после неoadъювантной ХТ или с $\geq pT2$ или $\geq pN1$ после адъювантной терапии. Также в исследовании было несколько (около 18%) больных с ER+/HER2– подтипом РМЖ. У них также должна была быть резидуальная опухоль с оценкой по шкале CPS+EG ≥ 3 в случае проведения неoadъювантной ХТ или поражение ≥ 4 лимфоузлов при проведении адъювантной терапии. Различия в 4-летней ВБИЗ составили 7,3% (82,7% – в группе олапариба и 75,4% – в группе плацебо) (ОР 0,63 (0,50–0,78)). Были достигнуты также небольшие (3,4%), но статистически значимые различия в ОВ (ОР 0,68 (0,47–0,97), $p = 0,009$). На основании этих данных в марте 2022 г. FDA одобрило олапариб для адъювантной терапии пациентов с патогенными или вероятно патогенными наследственными мутациями BRCA1/2 и HER2– ранним РМЖ, после неoadъювантной или адъювантной ХТ. Следует отметить, что, по всей видимости, основные различия в показателях выживаемости без инвазивного заболевания в этом исследовании были обусловлены выигрышем в подгруппе больных тройным негативным РМЖ (которые составили большинство участниц исследования) с ОР 0,56 (0,43–0,86) против 0,70 (0,38–1,27) у больных с ER+. Кроме того, не совсем понятно, получали ли больные с ER+ опухолями опти-

мальную гормонотерапию, а именно, выполнялась ли овариальная супрессия (более 60% с ER+ РМЖ в этом исследовании имели сохранную функцию яичников), назначались ли ИА. Таким образом, на наш взгляд, данных для суждения об эффективности адъювантной терапии олапарибом у больных ER+/HER2- РМЖ на сегодняшний день недостаточно.

Талазопариб

Эффективность и безопасность второго PARP ингибитора, талазопариба, при метастатическом BRCA-ассоциированном РМЖ изучались в исследовании III фазы EMBRACA [112]. Талазопариб также сравнивался с монокимиотерапией по выбору врача. В отличие от исследования OlupriAD больные могли получить ранее 3 линии терапии по поводу метастатического рака. Пациенты также могли ранее получать препараты платины, но не должно было быть зафиксировано прогрессирования на них в течение 6 мес. после окончания нео- или адъювантной терапии или во время или в течение 8 недель после окончания терапии при метастатическом раке. Медиана ВВП во всей группе больных, которые получали талазопариб, составила 8,6 мес. и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (5,6 мес.), (ОР 0,54 (0,41–0,71), $p < 0,001$). В группе тройного негативного РМЖ магнитуда выигрыша соответствовала таковой во всей группе и составила 2,9 мес. (5,8 против 2,9 мес.). На основании результатов данного исследования FDA в октябре 2018 г. одобрило талазопариб для лечения пациентов с патогенными или вероятно патогенными наследственными мутациями BRCA1/2 и HER2- метастатическим РМЖ.

Заключение

Мы провели экскурс в историю развития таргетной терапии при РМЖ. Надо сказать, что эта история была успешной. На момент написания этой статьи в качестве таргетных терапевтических средств для лечения РМЖ зарегистрированы 16 препаратов из 8 различных классов. Не вызывает сомнений, что список этот будет увеличиваться, поскольку ведутся исследования большого количества новых препаратов, нацеленных на совершенно новые мишени, а также изучаются новые комбинации с уже известными агентами. Но это будет отражено уже в новых статьях

и обзорах. Пока же отметим, что на наш взгляд, наиболее значимыми разработками в области таргетной терапии, изменившими судьбу больных РМЖ, являются создание и внедрение в повседневную практику анти-HER2 препаратов и ингибиторов CDK4/6, которые (в содружестве с другими противоопухолевыми средствами) превратили метастатический РМЖ из фатального – в прошлом, – заболевания с весьма ограниченными сроками жизни в хронический процесс с длительным течением. Стоит подчеркнуть, что анти-HER2 препараты сегодня используются не только при метастатической болезни, но и входят в состав стандартных режимов нео- и адъювантной терапии, существенно сокращая долю больных с прогрессированием после первичного лечения.

Постепенно и другие виды таргетной терапии входят в стандартные подходы к лечению РМЖ: больные метастатическим ER+/HER2- подтипом выигрывают от назначения ингибиторов mTOR, PI3K, которые в комбинации с эндокринотерапией уже стали стандартом более поздних линий лечения.

Одобрение сацитумаба говитекана изменило долгую и грустную историю терапии тройного негативного РМЖ, при котором основным и практически единственным терапевтическим вариантом долгое время была ХТ с весьма скромными результатами. К сожалению, препарат не пока зарегистрирован в РФ.

Одобрение ингибиторов PARP для пациентов с мутациями BRCA1/2 является примером дальнейшей персонализации лечения больных РМЖ.

Кроме того, мы становимся свидетелями появления еще одного нового подтипа РМЖ – HER2-low. Это стало возможным благодаря уникальному механизму действия трастузумаба дерукстекана.

Размышляя о месте таргетной терапии при РМЖ, можно сказать, что она прошла большой путь от амбициозной цели до осязаемого воздействия на исходы лечения больных. Ее использование позволяет персонализировать лечение при всех подтипах РМЖ и в различных клинических ситуациях. Нет сомнения, что таргетная терапия будет развиваться и дальше, пополняя арсенал противоопухолевых препаратов новыми высокоэффективными лекарственными средствами, способными улучшать результаты лечения самого распространенного онкологического заболевания, каковым является РМЖ.

Список литературы:

1. Meisel J.L., Venur V.A., Gnant M., Pegram M.D., Rugo H.S., Tolaney S.M., Krop I.E. Evolution of targeted therapy in breast cancer: where // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. – 2018. – Vol. 38. – P. 78–86.
2. Robert N.J. Clinical efficacy of tamoxifen // Oncology (Williston Park). – 1997. – Vol. 11, № 2, Suppl. 1. – P. 15–20.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials // Lancet. – 1998. – Vol. 351, № 9114. – P. 1451–1467.
4. Gutierrez C., Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2011. – Vol. 135, № 1. – P. 55–62.

5. *Burris H.A.* III. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib // *Oncologist*. – 2004. – Vol. 9, Suppl. 3. – P. 10–15.
6. *Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // *Science*. – 1987. – Vol. 235, № 4785. – P. 177–182.
7. *Ross J.S., Fletcher J.A.* The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy // *Stem Cells*. – 1998. – Vol. 16, № 6. – P. 413–428.
8. *Hudziak R.M., Lewis G.D., Winget M., Fendly B.M., Shepard H.M., Ullrich A.* p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor // *Mol. Cell Biol.* – 1989. – Vol. 9, № 3. – P. 1165–1172.
9. *Cho H.S., Mason K.X., Ramyar K.X., Stanley A.M., Gabelli S.B., Denney D.W. Jr., Leaby D.J.* Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab // *Nature*. – 2003. – Vol. 421, № 6924. – P. 756–760.
10. *Cuello M., Ettenberg S.A., Clark A.S., Keane M.M., Posner R.H., Nau M.M., Dennis P.A., Lipkowitz S.* Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2 // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, № 12. – P. 4892–4900.
11. *Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, № 11. – P. 783–792.
12. U.S. Food and Drug Administration. Herceptin (Trastuzumab) Label. 2010. Available from: FDA.
13. *Jones S.E., Erban J., Overmoyer B., Budd G.T., Hutchins L., Lower E., Laufman L., Sundaram S., Urba W.J., Pritchard K.L., Menzel R.G., Richards P.D., Olsen S., Meyers M.L., Ravdin P.M.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 24. – P. 5542–5551.
14. *Marty M., Cognetti F., Maraninchi D., Snyder R., Mauriac L., Tubiana-Hulin M., Chan S., Grimes D., Anton A., Lluch A., Kennedy J., O'Byrne K., Conte P., Green M., Ward C., Mayne K., Extra J.M.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 19. – P. 4265–4274.
15. *Slamon D.J., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chan A., Pawlicki M., Pinter T., Valero V., Liu M.C., Sauter G., von Minckwitz G., Visco V., Bee V., Buyse M., Bendabmane A., Tabab-Fisch I., Lindsay M.A., Riva A., Crown J.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 14. – P. 1273–1283.
16. *Slamon D.J., Eiermann W., Robert N.J., Giermek J., Martin M., Jasiowka M., Mackey J.R., Chan A., Liu M.C., Pinter T., Valero V., Falkson C., Forander T., Shifan T.A., Bensfia S., Hittier S., Xu N., Bee-Munteanu V., Drevot P., Press M.F., Crown J.* 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 Res.* – 2016. – Vol. 76(S5-04).
17. *Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C.H., Steger G.G., Huang C.S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M.R., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Loblisch C., Suter T.M., Ruschoff J., Suto T., Greatorex V., Ward C., Straehle C., McFadden E., Dolci M.S., Gelber R.D.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, № 16. – P. 1659–1672.
18. *Smith I., Procter M., Gelber R.D., Guillaume S., Feyereislova A., Dowsett M., Goldhirsch A., Untch M., Mariani G., Baselga J., Kaufmann M., Cameron D., Bell R., Bergh J., Coleman R., Wardley A., Harbeck N., Lopez R.I., Mallmann P., Sanchez Rovira P., Gelmon K.A., Wilcken N., Wist E., Piccart-Gebhart M.J., HERA study team.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, № 9555. – P. 29–36.
19. *Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G. Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C., Herceptin Adjuvant Trial Study.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERA trial // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, № 10075. – P. 1195–1205.
20. *Rusnak D.W., Lackey K., Affleck K., Wood E.R., Alligood K.J., Rhodes N., Keith B.R., Murray D.M., Knight W.B., Mullin R.J., Gilmer T.M.* The effects of the novel reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor GW2016 on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo // *Mol. Cancer Ther.* – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 85–94.
21. *Geyer C.E., Forster J., Lindquist D., Chan S., Romieu C.G., Pienkowski T., Jagiello-Gruszfeld A., Crown J., Chan A., Kaufman B., Skarlos D., Campone M., Davidson N., Berger M., Oliva C., Rubin S.D., Stein S., Cameron D.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 26. – P. 2733–2743.
22. *Ryan Q., Ibrahim A., Cohen M.H., Johnson J., Ko C.W., Sridhara R., Justice R., Pazdur R.* FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2 // *Oncologist*. – 2008. – Vol. 13, № 10. – P. 1114–1119.
23. *de Azambuja E., Holmes A.P., Piccart-Gebhart M., Holmes A.P., Holmes A., Piccart-Gebhart M., et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): survival outcomes of a randomised open-label

multicentre phase 3 trial and their association with pathological complete response // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 10. – P. 1137–1146.

24. *Piccari-Gebhart M., Holmes A.P., Baselga J., et al.* Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 10. – P. 1034–1042.

25. *Wissner A., Mansour T.S.* The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer // *Arch. Pharm. (Weinheim).* – 2008. – Vol. 341, № 8. – P. 465–477.

26. *Zhang Y., Zhang C., Liu S., Du L., Feng X., Luan Y., Zhang Y., Shi T., Wang Y., Wu W., Cheng S., Meng M., Li H., Liu Y.* Neratinib induces ErbB2 ubiquitylation and endocytic degradation via HSP90 dissociation in breast cancer cells // *Cancer Lett.* – 2016. – Vol. 382, № 2. – P. 176–185.

27. *Awada A., Colomer R., Inoue K., Bondarenko I., Badwe R.A., Demetriou G., Lee S.C., Mehta A.O., Kim S.B., Bachelot T., Goswami C., Deo A., Bose R., Wong A., Xu F., Bryce R., Carey L.* Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEFERT-T Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2, № 12. – P. 1557–1564.

28. *Martin T., Lalani A., Avogadri-Connors A., Bryce R., Jiang P.* Preclinical characterization of neratinib in a blood-brain barrier co-culture model: Therapeutic implications for breast cancers with brain metastases // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78, № 4 Supplement. – P. P1-17-07.

29. *Pivot X., Manikbas A., Zurawski B., Chmielowska E., Karaszewska B., Allerton R., Chan A., Fabi P., Bidoli S., Gori E., Ciruelos M., Dank L., Hornyak S., Margolin A., Nusch R., Parikh F., Nagi R., DeSilvio M., Santillana R., Swaby R., Semiglazov V.* CEREBEL (EGF111438): A Phase III Randomized Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 14. – P. 1564–1573.

30. *Chan A., Delalogue S., Holmes F.A., Moy B., Iwata H., Harvey V.J., Robert N.J., Silovski T., Gokmen G., von Minckwitz G., Ejlersen B., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Buyse M., Gore I., Smith B.L., Harker G., Masuda N., Petrakova K., Zotano A.G., Iannotti N., Rodriguez P., Tassone P., Wong A., Bryce R., Ye Y., Yao B., Martin M.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 367–377.

31. *Martin M., Holmes F.A., Ejlersen B., Delalogue S., Moy B., Iwata H., von Minckwitz G., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Buyse M., Separovic Z., Denduluri N., Gokmen E., Bashford R., Ruiz-Borrego M., Kim S.B., Jakobsen E.H., Ciceniene J., Inoue K., Heijns J.B., Armstrong A.C., Joy A.A., Bryce R., Wong A., Moran S., Yao B., Xu F., Auerbach A., Buyse M., Chan A.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1688–1700.

32. *Chan A., Moy B., Mansi J., Ejlersen B., Holmes F.A., Chia S.K.L., Iwata H., Gnant M., Loibl S., Barrios C.H., Somali I., Smichkoska S., Martinez M.G., Alonso Z.T., Link J.S., Mayer I.A., Cold S., Murillo S.M., Senecal P.E., Inoue K., Ruiz-Borrego M., Hui R., Denduluri N., Patt D.A., Rugo H.S., Johnston S.R.D., Bryce R., Zhang F., Xu F., Wong A., Martin M.* Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial // *Clin. Breast Cancer.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 80–91.e7.

33. *Lee P., Anderson D., Boubana K., Garrus J., Napier C., Avruskaya A., White A., Pheneger J., Winkler T.* In vivo activity of ARRY-380, a potent small molecule inhibitor of ErbB2, in combination with trastuzumab, docetaxel, or bevacizumab // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, № 24 Supplement. Abstract 5104.

34. *Lee P., Napier C., Garrus J., Avruskaya A., White A., Winkler J.* In vivo activity of ARRY-380: A potent small molecule inhibitor of ErbB-2 in combination with trastuzumab or docetaxel in a BT-474 human breast carcinoma xenograft model // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, № 9 Supplement. Abstract 5581.

35. *Pheneger T., Boubana K., Anderson D., Garrus J., Abrendt K., Allen I., von Carlowitz H., Greschuk S., Gross J., Hoffman K., Lemieux C., Lyssikatos K., Callejo E., Tarlton S., Wallace R., Winski S., Woessner R., Zhao Q., Marmsater T., Lee P.* In Vitro and in vivo activity of ARRY-380: A potent small molecule inhibitor of ErbB2 // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, № 9 Supplement. – P. 1795.

36. *Dinkel V., Anderson D.W., Winski S., Winkler T., Koch P.A., Lee P.A.* ARRY-380, a potent small molecule inhibitor of ErbB2, increases survival in intracranial ErbB2+ xenograft models in mice // *Cancer Res.* – 2012. – Vol. 72, № 8 Supplement. Abstract 852.

37. *Murthy R.K., Loi S., Okines A., Paplomata E., Hamilton E., Hurvitz S.A., Lin N.U., Borges V., Abramson V.G., Anders C.K., Bedard P.L., Oliveira M., Jakobsen E.H., Bachelot T., Shachar S.S., Muller V., Braga S., Duboux F.P., Greil R., Cameron D.A., Carey L.A., Curigliano G., Gelmon K.A., Hortobagyi G.N., Krop I.E., Loibl S., Pegram M.D., Slamon D.J., Palanca-Wessels M.C., Walker E., Feng W., Winer E.P.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 7. – P. 597–609.

38. *Shah M., Wedam J., Cheng M., Fiero M., Xia H., Li F., Fan X., Zhang J., Yu T., Song J., Chen P., Ricks T.K., Chen X.H., Goldberg K.B., Gong W., Pierce W., Tang S., Theoret M.R., Pazdur R., Amiri-Kordestani L., Beaver J.A.* FDA Approval Summary: Tucatinib for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 1220–1226.

39. *Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F., Leahy D.J., de Vos A.M., Sliwkowski M.X.* Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell.* – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 317–328.

40. Fuentes G., Scaltriti M., Baselga J., Verma C.S. Synergy between trastuzumab and pertuzumab for human epidermal growth factor 2 (HER2): from colocalization to an in silico-based mechanism // *Breast Cancer Res.* – 2011. – Vol. 13, № 3.
41. Scheuer W., Friess T., Burtscher H., Bossenmaier B., Endl J., Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, № 24. – P. 9330–9336.
42. Baselga J., Cortes J., Kim S.B., Im S.A., Hegg R., Im Y.H., Roman L., Pedrini J.L., Pienkowski T., Knott A., Clark E., Benyunes M.C., Ross G., Swain S.M. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 2. – P. 109–119.
43. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E.M., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortes J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 8. – P. 724–734.
44. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., Im Y.H., Im S.A., Semiglazov V., Ciruelos E., Schneeweiss A., Loi S., Monturus E., Clark E., Knott A., Restuccia E., Benyunes M.C., Cortes J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 519–530.
45. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Azevedo S.J., Martinez-Agullo A., Chan A., Hsieh R.K., Modiano M.R., Valero V., Loibl S., Douthwaite H., Geyer C.E. Jr. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 25–32.
46. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Azevedo S.J., Martinez-Agullo A., Chan A., Hsieh R.K., Modiano M.R., Valero V., Loibl S., Douthwaite H., Geyer C.E. Jr. Five-year analysis of the NeoSphere phase II trial: neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 15_Suppl. – P. 505.
47. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Melichar B., Konecny G.E., Verma S., Gianni L., Cortes J., Wardley A., Rugo H.S., Roman L., Becerra C., Link J.S., Saleh M., Poole C., Nauwelaerts H., Huang C.S., Taran T., Chen S.C., Pierga J.Y. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 9. – P. 2278–2284.
48. von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M.C., Viale G., Suter T.M., Jackisch C., Mazouni C., Cameron D., Gelber R.D., Piccart M. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 2. – P. 122–131.
49. Nordstrom J.L., Gorlatov S., Zhang W., Yang Y., Huang L., Burke S., Li H., Ciccarone V., Zhang J., Stavenhagen J., Koenig S., Stewart S.J., Moore P.A., Johnson S., Bonvini E. Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fcγ receptor binding properties // *Breast Cancer Res.* – 2011. – Vol. 13, № 6.
50. Musolino A., Gradishar W.J., Rugo H.S., Nordstrom J.L., Rock E.P., Arnaldez F.I., Pegram M.D. Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy // *J. Immunother. Cancer.* – 2022. – Vol. 10, № 1.
51. Rugo H.S., Im S.A., Cardoso F., Cortes J., Curigliano G., Musolino A., Pegram M.D., Wright G., Saura C., Escrivá-de-Romani C., De Laurentiis M., Levy C., Brown-Glaberman U., Ferrero J.M., de Boer R.H., Kim S.B., Petrakova K., Yardley D.A., Freedman O., Jakobsen E.H., Kaufman B., Yerushalmi R., Fasching P.A., Nordstrom J.L., Bonvini E., Koenig S., Edlich R.F., Hong W., Rock E.P., Gradishar W.J. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 573–584.
52. Royce M., Osgood C.L., Amatya A.K., Fiero M.H., Chang C.J., Ricks T.K., Shetty K., Kraft J.M., Qiu P., Song P., Charlab R., Yu J., King K.E., Rastogi A.K., Janelins B.M., Weinberg W.C., Clouse K.A., Borders-Hemphill V.B., Brown C., Gomez-Broughton C., Li Z., Nguyen T.T., Qiu Z., Ly A.T., Chang T., Gao B., Tu C.M., King-Kallimanis B., Pierce W.F., Chiang K.E., Goldberg K.B., Leighton S., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Amiri-Kordestani L. FDA Approval Summary: Margetuximab plus Chemotherapy for Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 1487–1492.
53. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S.R., Blackwell K.L. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 19. – P. 1783–1791.
54. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., Krop I.E., Blackwell K., Hoersch S., Xu J., Green M., Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 732–742.
55. Amiri-Kordestani L., Blumenthal G.M., Xu Q.C., Zhang L., Tang S.W., Ha L., Weinberg W.C., Chi B., Candau-Chacon R., Hughes S.P., Russell A.M., Miksinski S.P., Chen X.H., McGuinn W.D. Jr., Palmby T.R., Schrieber S.J., Liu Q., Wang J., Song P., Mehrotra N., Skarupa L., Clouse K.A., Al-Hakim R., Sridhara R., Ibrahim A., Justice R., Pazdur R., Cortazar P. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20, № 17. – P. 4436–4441.

56. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wulfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tesarowski M., Smitt M.C., Singel S.M., Geyer C.E. Jr., Investigators K. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 7. – P. 617–628.

57. Okamoto H., Oitate M., Arakawa T., Hirai T., Atsumi R., Nakada Y., Hayakawa I., Abe Y., Agatsuma T. DS-8201a, a Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1 // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 22, № 20. – P. 5097–5108.

58. Ogitani Y., Hagihara K., Oitate M., Naito H., Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity // *Cancer Sci.* – 2016. – Vol. 107, № 7. – P. 1039–1046.

59. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sobn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhang L., Shabidi J., Yver A., Krop I. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 610–621.

60. André F., Park Y.H., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G., Lima J.P., Aksoy S., Gavila J., de Laurentiis M., Bianchini G., Roynance R., Miyoshi Y., Armstrong A., Sinha R., Ruiz Borrego M., Lim E., Ettl J., Yerushalmi R., Zagouri F., Duboux F.P., Febm T., Gambhire D., Cathcart J., Wu C., Chiu Q., Egorov A., Krop I.E. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet.* – 2023. – Vol. 401, № 10390. – P. 1773–1785.

61. Cortes J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako S., Verma S., Hurvitz S.A., Investigators DE-B-T. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386, № 12. – P. 1143–1154.

62. Modi S., Jacot W., Yamashita T., Sobn J., Vidal M., Tokunaga E., Tsurutani J., Ueno N.T., Prat A., Chae Y.S., Lee K.S., Nikura N., Park Y.H., Xu B., Wang X., Gil-Gil M., Li W., Pierra J.Y., Im S.A., Moore H.C., Rugo H.S., Yerushalmi R., Zagouri F., Gombos A., Kim S.B., Liu Q., Luo T., Saura C., Schmid P., Sun T., Gambhire D., Yung L., Wang Y., Singh J., Vitazka P., Meinhardt G., Harbeck N., Cameron D.A. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 387, № 1. – P. 9–20.

63. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease // *Cell.* – 2017. – Vol. 168, № 6. – P. 960–976.

64. Seto B. Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer // *Clin. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 29.

65. Ballou L.M., Lin R.Z. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors // *J. Chem. Biol.* – 2008. – Vol. 1, № 1–4. – P. 27–36.

66. Noguchi S., Gnant M., Pritchard K.I., Lebrun F., Beck J.T., Yardley D.A., Deleu I., Perez A., Bachelot T., Vittori A., Xu Z., Mukhopadhyay P., Lebwobl D., Hortobagyi G.N. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 6. – P. 520–529.

67. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I., Burris H.A. III, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F., Erdkamp W., Harb W.A., Feng W., Cabana A., Taran T., Lebwobl D., Rugo H.S. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis // *Adv. Ther.* – 2013. – Vol. 30, № 10. – P. 870–884.

68. Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pritchard K.I., Lebrun F., Noguchi S., Perez A., Rugo H.S., Deleu I., Burris H.A. III, Provencher L., Neven P., Gnant M., Shtivelband M.I., Wu J., Fan W., Feng W., Taran T., Baselga J. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, № 12. – P. 2357–2362.

69. Spring L.M., Wander S.A., Zangardi M.L., Bardia A. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions // *Curr. Oncol. Rep.* – 2019.

70. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1925–1936.

71. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive Advanced Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1738–1748.

72. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T., Frenzel M., Hughes G., Rugo H., Diaz-Rubio E., Barriga S., Seok Lee K., Treder M., Snyder E., Harvey V., Nanda R. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *NPJ Breast Cancer.* – 2019. – Vol. 5. – P. 1–5.

73. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T., Pistilli B., Lambertini M., Dieras V., Loibl S., Curigliano G., Bisagni G., Petrillo A., Malorni L., Arpino G., De Laurentiis M. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 1360–1369.

74. Wilson F.R., Varu A., Mitra D., Cameron C., Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2017. – Vol. 166, № 1. – P. 167–177.

75. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P., Cameron D.A., André F., Arteaga C.L., Zarate J.P., Chakravarty A., Taran T., Le Gac F., Serra P., O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386. – P. 942–950.
76. Goetz M.P., Toi M., Huober J., Sobn J., Tredan O., Park I.H., Campone M., Chen S.C., Manso L.M., Paluch-Shimon S., Freedman O.C., O'Shaughnessy J., Pivrot X., Tolanev S.M., Hurvitz S.A., Llombart-Cussac A., André V., Saba A., van Hal G., Shabir A., Iwata H., Johnston S.R.D. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+ HER2-advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3 // *Ann. Oncol.* – 2024. – Vol. 35, № 8. – P. 718–727.
77. Finn R.S., Rugo H.S., Diéras V., Harbeck N., Im S.A., Gelmon K.A., Cristofanilli M., Toi M., Lang I., Cortes J., Lu D.R., Slamon D.J. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2 // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, Suppl. 17.
78. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sobn J., Inoue K., Pivrot X., Burdaeva O., Masuda N., Kaufman P.A., Ko A., Schneeweiss A., Cortes J., Takahashi M., Pardo P.G., Schmidt M., Conte P.F., Deng Y., Maltzman J.D., Gopalakrishna P., Tolanev S.M. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 25. – P. 2875–2884.
79. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Johnston S., Tan T.J., André V., Neven P., Clamp A., Wang Y., Campbell C., O'Shaughnessy J. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 425–439.
80. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., Verma S., Martin M., Pivrot X., Sobn J., Esteva F.J., Bidard F.C., Patel M.R., Frenzel M., Hughes G., Martin A.M., Bartlett C.H., Winer E.P. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3 // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 24. – P. 2465–2472.
81. van Ommen-Nijhof A., Maass N., Miles D.W., de Munck L., Kubl C., O'Reilly S., Walraven I., Cameron D., Ket J.C., Rius M., Zafar S.F., Lin N.U., de Boer R.H. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) // *J. Clin. Oncol.* – 2023. – Vol. 41, Suppl. 17.
82. Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P., Campone M., Neven P., Diéras V., Allegra C., McIntyre K., Nanda R., Wolf M., Jain S., Osieka R., Germa C., Di Leo A. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 77–90.
83. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M., Petrakova K., Blackwell K.L., Jain S., Im Y.H., Hirawat S., Xuan F., Germa C., Zhen H., Piba-Paul S., Cortes J. Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol. 386. – P. 942–950.
84. Hortobagyi G.N., Stroyakovskiy D.L., Yardley D.A., Im Y.H., Shatsky R.A., Manikhas A., Macpherson I.R., Hamilton E.P., Moy B., Rui Y., Fang L., Duncan D., Rea D. Ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: end-of-study results from a double-blind randomised phase 3 study // *San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS03-03.* Presented December 8, 2023.
85. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* – 2012. – Vol. 490, № 7418. – P. 61–70.
86. Isakoff S.J., Engelman J.A., Irie H.Y., Luo J., Brachmann S.M., Pearline R.V., Cantley L.C., Brugge J.S. Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, № 23. – P. 10992–11000.
87. Miller T.W., Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Fox E.M., Mills G.B., Chen H., Higham C., Garcia-Echeverria C., Shyr Y., Arteaga C.L. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, № 7. – P. 2406–2413.
88. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis I., Droin N., Le Tourneau C., Sablin M.P., Lacroix L., Enrico D., Miran I., Jovelet C., Bieche I., Soria J.C., Bertucci F., Bonnefoi H., Campone M., Dalenc F., Bachelot T., Jacquet A., Jimenez M., Andre F. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 377–386.
89. Fritsch C., Huang A., Chatenay-Rivauday C., Schnell C., Reddy A., Liu M., Kauffmann A., Gutby D., Erdmann D., De Pover A., Furet P., Gao H., Ferretti S., Wang Y., Trappe J., Brachmann S.M., Maira S.M., Wilson C., Boehm M., Garcia-Echeverria C., Chene P., Wiesmann M., Cozens R., Lebar J., Schlegel R., Caravatti G., Hofmann F., Sellers W.R. Characterization of the novel and specific PI3K α inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials // *Mol. Cancer Ther.* – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 1117–1129.
90. Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S., Iwata H., Conte P., Mayer I.A., Kaufman B., Yamashita T., Lu Y.S., Inoue K., Takahashi M., Papai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380, № 20. – P. 1929–1940.

91. *Millis S.Z., Ikeda S., Reddy S., Gatalica Z., Kurzrock R.* Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19,784 diverse solid tumors // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 1565–1573.
92. *Pereira B., Chin S.F., Rueda O.M., et al.* The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 11479.
93. *Davies B.R., Greenwood H., Dudley P., et al.* Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background // *Mol. Cancer Ther.* – 2012. – Vol. 11. – P. 873–887.
94. *Ribas R., Pancholi S., Guest S.K., et al.* AKT antagonist AZD5363 influences estrogen receptor function in endocrine-resistant breast cancer and synergizes with fulvestrant (ICI182780) in vivo // *Mol. Cancer Ther.* – 2015. – Vol. 14. – P. 2035–2048.
95. *Jones R.H., Casbard A., Carucci M., et al.* Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 345–357.
96. *Howell S.J., Casbard A., Carucci M., et al.* Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2022. – Vol. 23. – P. 851–864.
97. *Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., Dalenc F., Cortes J., Gomez Moreno H.L., Hu X., Jhaveri K., Krivorotko P., Loibl S., Morales Murillo S., Oker A.M., Park Y.H., Sobn J., Toi M., Tokunaga E., Yousef S., Zbukova L., de Bruin E.C., Grinsted L., Schiavon G., Foxley A., Rugo H.S.* CAPitello-291 Study Group. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 388, № 22. – P. 2058–2070.
98. *Goldenberg D.M., Stein R., Sharkey R.M.* The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, № 48. – P. 28989–29006.
99. *O'Reilly S., Rowinsky E.K.* The clinical status of irinotecan (CPT-11), a novel water-soluble camptothecin analogue: 1996 // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 47–70.
100. *Moon S.J., Govindan S.V., Cardillo T.M., D'Souza C.A., Hansen H.J., Goldenberg D.M.* Antibody conjugates of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) for targeted cancer chemotherapy // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 21. – P. 6916–6926.
101. *Goldenberg D.M., Cardillo T.M., Govindan S.V., Rossi E.A., Sharkey R.M.* Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC) // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, № 26. – P. 22496–22512.
102. *Pavone G., Motta L., Martorana F., Motta G., Vigneri P.* A new kid on the block: Sacituzumab Govitecan for the treatment of breast cancer and other solid tumors // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, № 23. – P. 1–15.
103. *Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortes J., O'Shaughnessy J., Dieras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S.* ASCENT Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384, № 16. – P. 1529–1541.
104. *Tolaney S.M., Bardia A., Marmé F., Hurvitz S., Chia S., Barríos C.H., Rugo H.S., Cortes J., Banneau S., Afghabi A., Ferrario C., Schmid P., Gianni L., Loibl S.* Final overall survival analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer // 2023 ASCO Annual Meeting. Abstract 1003. Presented June 5, 2023.
105. *Hoeijmakers J.H.* Genome maintenance mechanisms for preventing cancer // *Nature.* – 2001. – Vol. 411, № 6835. – P. 366–374.
106. *Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // *Nature.* – 2005. – Vol. 434, № 7035. – P. 917–921.
107. *Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D., Parker K.M., Flower D., Lopez E., Kyle S., Meuth M., Curtin N.J., Helleday T.* Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase // *Nature.* – 2005. – Vol. 434, № 7035. – P. 913–917.
108. *Barchiesi G., Roberto M., Verrico M., Vici P., Tomao S., Tomao F.* Emerging role of PARP inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer: Current scenario and future perspectives // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 769280.
109. *Turk A.A., Wisinski K.B.* PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside // *Cancer.* – 2018. – Vol. 124, № 12. – P. 2498–2506.
110. *Robson M., Im S.A., Senkus E., Olopade O.I., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S., Conte P., Geyer C.E. Jr.* Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 6. – P. 523–533.
111. *Geyer C.E. Jr., Garber J.E., Gelber R.D., Yothers G., Taboada M., Ross L., Rastogi P., Cui K., Arahmani A., Aktan G., Armstrong A.C., Arnedos M., Balmaña J., Bergh J., Bliss J., Delaloge S., Domchek S.M., Eisen A., Elsayf F., Fein L.E., Fielding A., Ford J.M., Friedman S., Gelmon K.A., Gianni L., Gnant M., Hollingsworth S.J., Im S.A., Jager A., Jóhannsson Ó.P., Lakbani S.R., Janni W., Linderholm B., Liu T.W., Loman N., Korde L., Loibl S., Lucas P.C., Marmé F., Martínez de Dueñas E., McConnell R., Phillips K.A., Piccart M., Rossi G., Schmutzler R., Senkus E., Shao Z., Sharma P., Singer C.F.,*

Španić T., Stickeler E., Toi M., Traina T.A., Viale G., Zoppoli G., Park Y.H., Yerushalmi R., Yang H., Pang D., Jung K.H., Mailliez A., Fan Z., Tennevet I., Zhang J., Nagy T., Sonke G.S., Sun Q., Parton M., Colleoni M.A., Schmidt M., Brufsky A.M., Razaq W., Kaufman B., Cameron D., Campbell C., Tutt A.N.J.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2023. – Vol. 388, № 5. – P. 436–447.

112. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H., Febrenbacher L., Yerushalmi R., Mina L.A., Martin M., Roché H., Im Y.H., Quek R.G.W., Markova D., Tudor I.C., Hannab A.L., Eiermann W., Blum J.L. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, № 8. – P. 753–763.

References

1. Meisel J.L., Venur V.A., Gnant M., Pegram M.D., Rugo H.S., Tolaney S.M., Krop I.E. Evolution of targeted therapy in breast cancer: where. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018; 38: 78-86. Doi: 10.1200/EDBK_201426.
2. Robert N.J. Clinical efficacy of tamoxifen. *Oncology (Williston Park).* 1997; 11(2 Suppl 1): 15-20.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998; 351(9114): 1451-67.
4. Gutierrez C., Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135(1): 55-62. Doi: 10.5858/135.1.55.
5. Burris H.A. 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist.* 2004; 9(Suppl 3): 10-15. Doi: 10.1634/theoncologist.9-90003-10.
6. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987; 235(4785): 177-182. Doi: 10.1126/science.3798106.
7. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells.* 1998; 16(6): 413-428. Doi: 10.1002/stem.160413.
8. Hudziak R.M., Lewis G.D., Winget M., Fendly B.M., Shepard H.M., Ullrich A. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol.* 1989; 9(3): 1165-1172. Doi: 10.1128/MCB.9.3.1165.
9. Cho H.S., Mason K.X., Ramyar K.X., Stanley A.M., Gabelli S.B., Denney D.W. Jr., Leaby D.J. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature.* 2003; 421(6924): 756-760. Doi: 10.1038/nature01392.
10. Cuello M., Ettenberg S.A., Clark A.S., Keane M.M., Posner R.H., Nau M.M., Dennis P.A., Lipkowitz S. Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res.* 2001; 61(12): 4892-4900.
11. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11): 783-792. Doi: 10.1056/NEJM200103153441101.
12. U.S. Food and Drug Administration. Herceptin (Trastuzumab) Label. 2010. Available from: FDA.
13. Jones S.E., Erban J., Overmoyer B., Budd G.T., Hutchins L., Lower E., Laufman L., Sundaram S., Urba W.J., Pritchard K.L., Mennel R.G., Richards P.D., Olsen S., Meyers M.L., Ravdin P.M. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24): 5542-5551. Doi: 10.1200/JCO.2005.01.356.
14. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D., Snyder R., Mauriac L., Tubiana-Hulin M., Chan S., Grimes D., Anton A., Lluch A., Kennedy J., O'Byrne K., Conte P., Green M., Ward C., Mayne K., Extra J.M. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19): 4265-4274. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.173.
15. Slamon D.J., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chan A., Pawlicki M., Pinter T., Valero V., Liu M.C., Sauter G., von Minckwitz G., Visco V., Bee V., Buyse M., Bendabmane A., Tabab-Fisch I., Lindsay M.A., Riva A., Crown J. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(14): 1273-1283. Doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
16. Slamon D.J., Eiermann W., Robert N.J., Giermek J., Martin M., Jasiowka M., Mackey J.R., Chan A., Liu M.C., Pinter T., Valero V., Falkson C., Forander T., Shifan T.A., Bensfia S., Hitier S., Xu N., Bee-Munteanu V., Drevot P., Press M.F., Crown J. 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 Res.* 2016; 76-04. Doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04.
17. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dousett M., Barrios C.H., Steger G.G., Huang C.S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M.R., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lobrich C., Suter T.M., Ruschoff J., Suto T., Grotzer V., Ward C., Straeble C., McFadden E., Dolci M.S., Gelber R.D., Herceptin Adjuvant Trial Study. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1659-1672. Doi: 10.1056/NEJMoa052306.

18. Smith I, Procter M., Gelber R.D., Guillaume S., Feyereislova A., Dowsett M., Goldhirsch A., Untch M., Mariani G., Baselga J., Kaufmann M., Cameron D., Bell R., Bergh J., Coleman R., Wardley A., Harbeck N., Lopez R.I., Mallmann P., Sanchez Rovira P., Gelmon K.A., Wilcken N., Wist E., Piccart-Gebhart M., HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9555): 29-36. Doi: 10.1016/S0140-6736(07)60028-2.
19. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G.Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C., Herceptin Adjuvant Trial Study. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERA trial. *Lancet*. 2017; 389(10075): 1195-1205. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
20. Rusnak D.W., Lackey K., Affleck K., Wood E.R., Alligood K.J., Rhodes N., Keith B.R., Murray D.M., Knight W.B., Mullin R.J., Gilmer T.M. The effects of the novel reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor GW2016 on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2001; 1(2): 85-94.
21. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D., Chan S., Romieu C.G., Pienkowski T., Jagiello-Gruszfeld A., Crown J., Chan A., Kaufman B., Skarlos D., Campone M., Davidson N., Berger M., Oliva C., Rubin S.D., Stein S., Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(26): 2733-2743. Doi: 10.1056/NEJMoa064320.
22. Ryan Q., Ibrahim A., Cohen M.H., Johnson J., Ko C.W., Sridhara R., Justice R., Pazdur R. FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *Oncologist*. 2008; 13(10): 1114-1119. Doi: 10.1634/theoncologist.2008-0156.
23. de Azambuja E., Holmes A.P., Piccart-Gebhart M., Holmes A.P., Holmes A., Piccart-Gebhart M., et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised open-label multicentre phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1137-1146. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70320-5.
24. Piccart-Gebhart M., Holmes A.P., Baselga J., et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(10): 1034-42. Doi: 10.1200/JCO.2015.62.1797. Epub 2015 Nov 23.
25. Wissner A., Mansour T.S. The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2008; 341(8): 465-477. Doi: 10.1002/ardp.200800009.
26. Zhang Y., Zhang C., Liu S., Du L., Feng X., Luan Y., Zhang Y., Shi T., Wang Y., Wu W., Cheng S., Meng M., Li H., Liu Y. Neratinib induces ErbB2 ubiquitylation and endocytic degradation via HSP90 dissociation in breast cancer cells. *Cancer Lett*. 2016; 382(2): 176-185. Doi: 10.1016/j.canlet.2016.09.002.
27. Awada A., Colomer R., Inoue K., Bondarenko I., Badwe R.A., Demetriou G., Lee S.C., Mehta A.O., Kim S.B., Bachelot T., Goswami C., Deo A., Bose R., Wong A., Xu F., Bryce R., Carey L. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEfERT-T Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2(12): 1557-1564. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1575.
28. Martin T., Lalani A., Avogadri-Connors A., Bryce R., Jiang P. Preclinical characterization of neratinib in a blood-brain barrier co-culture model: Therapeutic implications for breast cancers with brain metastases. *Cancer Res*. 2018; 78(4 Supplement) P1-17-07. Doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-P1-17-07.
29. Pivot X., Manikbas A., Zurawski B., Chmielowska E., Karaszewska B., Allerton R., Chan A., Fabi P., Bidoli S., Gori E., Ciruelos M., Dank L., Hornyak S., Margolin A., Nusch R., Parikh F., Nagi R., DeSilvio M., Santillana R., Swaby R., Semiglazov V. CEREBEL (EGF111438): A Phase III Randomized Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(14): 1564-1573. Doi: 10.1200/JCO.2014.57.1794.
30. Chan A., Delalogue S., Holmes F.A., Moy B., Iwata H., Harvey V.J., Robert N.J., Silovski T., Gokmen G., von Minckwitz G., Ejlertsen B., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Buyse M., Gore I., Smith B.L., Harker G., Masuda N., Petrakova K., Zotano A.G., Iannotti N., Rodriguez P., Tassone P., Wong A., Bryce R., Ye Y., Yao B., Martin M. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(3): 367-377. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3.
31. Martin M., Holmes F.A., Ejlertsen B., Delalogue S., Moy B., Iwata H., von Minckwitz G., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Buyse M., Separovic Z., Denduluri N., Gokmen E., Bashford R., Ruiz-Borrego M., Kim S.B., Jakobsen E.H., Cicenieni J., Inoue K., Heijns J.B., Armstrong A.C., Joy A.A., Bryce R., Wong A., Moran S., Yao B., Xu F., Auerbach A., Buyse M., Chan A. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): 1688-1700. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
32. Chan A., Moy B., Mansi J., Ejlertsen B., Holmes F.A., Chia S.K.L., Iwata H., Gnant M., Loibl S., Barrios C.H., Somali I., Smichkoska S., Martinez M.G., Alonso Z.T., Link J.S., Mayer I.A., Cold S., Murillo S.M., Senecal P.E., Inoue K., Ruiz-Borrego M., Hui R., Denduluri N., Patt D.A., Rugo H.S., Johnston S.R.D., Bryce R., Zhang F., Xu F., Wong A., Martin M. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(1):80-91.e7. Doi: 10.1016/j.clbc.2020.07.012.

33. Lee P., Anderson D., Boubana K., Garrus J., Napier C., Avruskaya A., White A., Pheneger J., Winkler T. In vivo activity of ARRY-380, a potent small molecule inhibitor of ErbB2, in combination with trastuzumab, docetaxel, or bevacizumab. *Cancer Res.* 2009; 69(24_Supplement). Abstract 5104. Doi: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-5104.
34. Lee P., Napier C., Garrus J., Avruskaya A., White A., Winkler J. In vivo activity of ARRY-380: A potent small molecule inhibitor of ErbB-2 in combination with trastuzumab or docetaxel in a BT-474 human breast carcinoma xenograft model. *Cancer Res.* 2009;69(9_Supplement). Abstract 5581.
35. Pheneger T., Boubana K., Anderson D., Garrus J., Abrendt K., Allen I., von Carlowitz H., Greschuk S., Gross J., Hoffman K., Lemieux C., Lyssikatos K., Callejo E., Tarlton S., Wallace R., Winski S., Woessner R., Zhao Q., Marmsater T., Lee P. In Vitro and in vivo activity of ARRY-380: A potent small molecule inhibitor of ErbB2. *Cancer Res.* 2009;69(9_Supplement): 1795.
36. Dinkel V., Anderson D.W., Winski S., Winkler T., Koch P.A., Lee P.A. ARRY-380, a potent small molecule inhibitor of ErbB2, increases survival in intracranial ErbB2+ xenograft models in mice. *Cancer Res.* 2012; 72(8_Supplement). Abstract 852. Doi: 10.1158/1538-7445.AM2012-852.
37. Murthy R.K., Loi S., Okines A., Paplomata E., Hamilton E., Hurvitz S.A., Lin N.U., Borges V., Abramson V.G., Anders C.K., Bedard P.L., Oliveira M., Jakobsen E.H., Bachelot T., Shachar S.S., Muller V., Braga S., Duboux F.P., Greil R., Cameron D.A., Carey L.A., Curigliano G., Gelmon K.A., Hortobagyi G.N., Krop I.E., Loibl S., Pegram M.D., Slamon D.J., Palanca-Wessels M.C., Walker E., Feng W., Winer E.P. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7): 597-609. Doi: 10.1056/NEJMoa1914609.
38. Shah M., Wedam J., Cheng M., Fiero M., Xia H., Li F., Fan X., Zhang J., Yu T., Song J., Chen P., Ricks T.K., Chen X.H., Goldberg K.B., Gong W., Pierce W., Tang S., Theoret M.R., Pazdur R., Amiri-Kordestani L., Beaver J.A. FDA Approval Summary: Tucatinib for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(5): 1220-1226. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3694.
39. Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F., Leaby D.J., de Vos A.M., Sliwkowski M.X. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell.* 2004; 5(4): 317-328. Doi: 10.1016/S1535-6108(04)00085-1.
40. Fuentes G., Scaltriti M., Baselga J., Verma C.S. Synergy between trastuzumab and pertuzumab for human epidermal growth factor 2 (HER2): from colocalization to an in silico-based mechanism. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(3). Doi: 10.1186/bcr2892.
41. Scheuer W., Friess T., Burtscher H., Bossenmaier B., Endl J., Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab. *Cancer Res.* 2009; 69(24): 9330-9336. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0625.
42. Baselga J., Cortes J., Kim S.B., Im S.A., Hegg R., Im Y.H., Roman L., Pedrini J.L., Pienkowski T., Knott A., Clark E., Benyunes M.C., Ross G., Swain S.M. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(2): 109-119. Doi: 10.1056/NEJMoa1113216.
43. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E.M., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortes J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(8): 724-734. Doi: 10.1056/NEJMoa1413513.
44. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., Im Y.H., Im S.A., Semiglazov V., Ciruelos E., Schneeweiss A., Loi S., Monturus E., Clark E., Knott A., Restuccia E., Benyunes M.C., Cortes J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4): 519-530. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
45. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Azevedo S.J., Martinez-Agullo A., Chan A., Hsieh R.K., Modiano M.R., Valero V., Loibl S., Douthwaite H., Geyer C.E.Jr. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 25-32. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
46. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Azevedo S.J., Martinez-Agullo A., Chan A., Hsieh R.K., Modiano M.R., Valero V., Loibl S., Douthwaite H., Geyer C.E.Jr. Five-year analysis of the NeoSphere phase II trial: neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15_suppl): 505. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.505.
47. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Melichar B., Konecny G.E., Verma S., Gianni L., Cortes J., Wardley A., Rugo H.S., Roman L., Becerra C., Link J.S., Saleh M., Poole C., Nauwelaerts H., Huang C.S., Taran T., Chen S.C., Pierga J.Y. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013; 24(9): 2278-2284. Doi: 10.1093/annonc/mdt182.
48. von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M.C., Viale G., Suter T.M., Jackisch C., Mazouni C., Cameron D., Gelber R.D., Piccart M. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 122-131. Doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
49. Nordstrom J.L., Gorlatov S., Zhang W., Yang Y., Huang L., Burke S., Li H., Ciccarone V., Zhang J., Stavenhagen J., Koenig S., Stewart S.J., Moore P.A., Johnson S., Bonvini E. Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fc gamma receptor binding properties. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(6). Doi: 10.1186/bcr3076.

50. Musolino A, Gradisbar WJ, Rugo H.S., Nordstrom J.L., Rock E.P., Arnaldez F.I., Pegram M.D. Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy. *J ImmunoTher Cancer*. 2022; 10(1). Doi: 10.1136/jitc-2021-003171.
51. Rugo H.S., Im S.A., Cardoso F., Cortes J., Curigliano G., Musolino A., Pegram M.D., Wright G., Saura C., Escrivade-Romani C., De Laurentiis M., Levy C., Brown-Glaberman U., Ferrero J.M., de Boer R.H., Kim S.B., Petrakova K., Yardley D.A., Freedman O., Jakobsen E.H., Kaufman B., Yerushalmi R., Fasching P.A., Nordstrom J.L., Bonvini E., Koenig S., Edlich R.F., Hong W., Rock E.P., Gradisbar WJ. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(4): 573-584. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7932.
52. Royce M., Osgood C.L., Amatyia A.K., Fiero M.H., Chang C.J., Ricks T.K., Shetty K., Kraft J.M., Qiu P., Song P., Charlab R., Yu J., King K.E., Rastogi A.K., Janelsins B.M., Weinberg W.C., Clouse K.A., Borders-Hempbill V.B., Brown C., Gomez-Broughton C., Li Z., Nguyen T.T., Qiu Z., Ly A.T., Chang T., Gao B., Tu C.M., King-Kallimanis B., Pierce W.F., Chiang K.E., Goldberg K.B., Leighton S., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Amiri-Kordestani L. FDA Approval Summary: Margetuximab plus Chemotherapy for Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(8): 1487-1492. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2950.
53. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S.R., Blackwell K.L. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(19): 1783-1791. Doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
54. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., Krop I.E., Blackwell K., Hoersch S., Xu J., Green M., Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 732-742. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
55. Amiri-Kordestani L., Blumenthal G.M., Xu Q.C., Zhang L., Tang S.W., Ha L., Weinberg W.C., Chi B., Candau-Chacon R., Hughes S.P., Russell A.M., Miksinski S.P., Chen X.H., McGuinn W.D. Jr., Palmby T.R., Schrieber S.J., Liu Q., Wang J., Song P., Mebrotra N., Skarupa L., Clouse K.A., Al-Hakim R., Sridhara R., Ibrahim A., Justice R., Pazdur R., Cortazar P. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(17): 4436-4441. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0729.
56. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wulfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tesarowski M., Smitt M.C., Singel S.M., Geyer C.E. Jr., Investigators K. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 617-628. Doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
57. Okamoto H., Oitate M., Arakawa T., Hirai T., Atsumi R., Nakada Y., Hayakawa I., Abe Y., Agatsuma T. DS-8201a, a Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(20): 5097-5108. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0314.
58. Ogitani Y., Hagihara K., Oitate M., Naito H., Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016; 107(7): 1039-1046. Doi: 10.1111/cas.12966.
59. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sobn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhang L., Shabidi J., Yver A., Krop I. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 610-21. Doi: 10.21037/tbcr-21-20.
60. André F., Park Y.H., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G., Lima J.P., Aksoy S., Gavila J., de Laurentiis M., Bianchini G., Roylance R., Miyoshi Y., Armstrong A., Sinha R., Ruiz Borrego M., Lim E., Ettl J., Yerushalmi R., Zagouri F., Duboux F.P., Febm T., Gambhire D., Cathcart J., Wu C., Chu Q., Egorov A., Krop I.E. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401(10390): 1773-1785. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
61. Cortes J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako S., Verma S., Hurvitz S.A., Investigators DE-B-T. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386(12): 1143-1154. Doi: 10.1056/NEJMoa2115022.
62. Modi S., Jacot W., Yamashita T., Sobn J., Vidal M., Tokunaga E., Tsurutani J., Ueno N.T., Prat A., Chae Y.S., Lee K.S., Niikura N., Park Y.H., Xu B., Wang X., Gil-Gil M., Li W., Pierga J.Y., Im S.A., Moore H.C., Rugo H.S., Yerushalmi R., Zagouri F., Gombos A., Kim S.B., Liu Q., Luo T., Saura C., Schmid P., Sun T., Gambhire D., Yung L., Wang Y., Singh J., Vitazka P., Meinhardt G., Harbeck N., Cameron D.A.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387(1): 9-20. Doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
63. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017; 168(6): 960-976. Doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004.
64. Seto B. Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer. *Clin Transl Med*. 2012; 1(1): 29. Doi: 10.1186/2001-1326-1-29.
65. Ballou L.M., Lin R.Z. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. *J Chem Biol*. 2008; 1(1-4): 27-36. Doi: 10.1007/s12154-008-0014-x.

66. Noguchi S., Gnant M., Pritchard K.I., Lebrun F., Beck J.T., Yardley D.A., Deleu I., Perez A., Bachelot T., Vittori A., Xu Z., Mukhopadhyay P., Lebwobl D., Hortobagyi G.N. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 520-529. Doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
67. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I., Burris H.A. 3rd, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F., Erakamp W., Harb W.A., Feng W., Cabana A., Taran T., Lebwobl D., Rugo H.S. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;30(10): 870-884. Doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.
68. Pichert-Hoebner K., Hortobagyi G.N., Campone M., Pritchard K.I., Lebrun F., Noguchi S., Perez A., Rugo H.S., Deleu I., Burris H.A. 3rd, Provencher L., Neven P., Gnant M., Shtivelband M.I., Wu J., Fan W., Feng W., Taran T., Baselga J. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014; 25(12): 2357-2362. Doi: 10.1093/annonc/mdl456.
69. Spring L.M., Wander S.A., Zangardi M.L., Bardia A. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. *Curr Oncol Rep.* 2019. Doi: 10.1007/s11912-019-0769-3.
70. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925-1936. Doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
71. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1738-1748. Doi: 10.1056/NEJMoa1609709.
72. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T., Frenzel M., Hughes G., Rugo H., Diaz-Rubio E., Barriga S., Seok Lee K., Treder M., Snyder E., Harvey V., Nanda R. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5: 1-5. Doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
73. Giuliano M., Scbettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T., Pistilli B., Lambertini M., Dieras V., Loibl S., Curigliano G., Bisagni G., Petrillo A., Malorni L., Arpino G., De Laurentiis M. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1360-1369. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6.
74. Wilson F.R., Varu A., Mitra D., Cameron C., Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 166(1): 167-177. Doi: 10.1007/s10549-017-4404-4.
75. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G., Hart L. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386: 942-950.
76. Goetz M.P., Toi M., Huober J., Sobn J., Trédan O., Park I.H., Campone M., Chen S.C., Manso L.M., Paluch-Shimon S., Freedman O.C., O'Shaughnessy J., Pivot X., Tolaney S.M., Hurvitz S.A., Lombart-Cussac A., André V., Saba A., van Hal G., Shabir A., Iwata H., Johnston S.R.D. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+ HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Ann Oncol.* 2024; 35(8): 718-727. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.04.013.
77. Finn R.S., Rugo H.S., Diéras V., Harbeck N., Im S.A., Gelmon K.A., Cristofanilli M., Toi M., Lang I., Cortes J., Lu D.R., Slamon D.J. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol.* 2022; 40(suppl 17). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.
78. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sobn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Masuda N., Kaufman P.A., Ko A., Schneeweiss A., Cortes J., Takahashi M., Pardo P.G., Schmidt M., Conte P.F., Deng Y., Maltzman J.D., Gopalakrishna P., Tolaney S.M. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25): 2875-2884. Doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
79. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Johnston S., Tan T.J., Andre V., Neven P., Clamp A., Wang Y., Campbell C., O'Shaughnessy J. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 425-439. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
80. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., Verma S., Martin M., Pivot X., Sobn J., Esteve F.J., Bidard F.C., Patel M.R., Frenzel M., Hughes G., Martin A.M., Bartlett C.H., Winer E.P. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24): 2465-2472. Doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
81. van Ommen-Nijhof A., Maass N., Miles D.W., de Munck L., Kubl C., O'Reilly S., Walraven I., Cameron D., Ket J.C., Rius M., Zafar S.F., Lin N.U., de Boer R.H. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2023; 41(suppl 17). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000.
82. Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P., Campone M., Neven P., Dieras V., Allegra C., McIntyre K., Nanda R., Wolf M., Jain S., Osieka R., Germa C., DiLeo A. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive,

HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023; 24(1): 77–90. Doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.

83. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M., Petrakova K., Blackwell K.L., Jain S., Im Y.H., Hirawat S., Xuan F., Germa C., Zhen H., Piba-Paul S., Cortes J. Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386: 942-950. Doi: 10.1056/NEJMoa2114463.

84. Hortobagyi G.N., Stroyakovskiy D.L., Yardley D.A., Im Y.H., Shatsky R.A., Manikbas A., Macpherson I.R., Hamilton E.P., Moy B., Rui Y., Fang L., Duncan D., Rea D. Ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: end-of-study results from a double-blind randomised phase 3 study. San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS03-03. Presented December 8, 2023.

85. *Cancer Genome Atlas Network*. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012; 490(7418): 61-70. Doi: 10.1038/nature11412.

86. Isakoff S.J., Engelman J.A., Irie H.Y., Luo J., Brachmann S.M., Pearlman R.V., Cantley L.C., Brugge J.S. Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells. *Cancer Res.* 2005; 65(23): 10992-11000. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2612.

87. Miller T.W., Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Fox E.M., Mills G.B., Chen H., Higham C., Garcia-Echeverria C., Shyr Y., Arteaga C.L. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010; 120(7): 2406-2413. Doi: 10.1172/JCI41680.

88. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis I., Droin N., Le Tourneau C., Sablin M.P., Lacroix L., Enrico D., Miran I., Jovelet C., Bieche I., Soria J.C., Bertucci F., Bonnefoi H., Campone M., Dalenc F., Bachelot T., Jacquet A., Jimenez M., Andre F. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31(3): 377-386. Doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.015.

89. Fritsch C., Huang A., Chatenay-Rivauday C., Schnell C., Reddy A., Liu M., Kauffmann A., Guthy D., Erdmann D., De Pover A., Furet P., Gao H., Ferretti S., Wang Y., Trappe J., Brachmann S.M., Maira S.M., Wilson C., Boehm M., Garcia-Echeverria C., Chene P., Wiesmann M., Cozens R., Lebar J., Schlegel R., Caravatti G., Hofmann F., Sellers W.R. Characterization of the novel and specific PI3Kalpha inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. *Mol Cancer Ther.* 2014; 13(5): 1117-1129. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0865.

90. Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S., Iwata H., Conte P., Mayer I.A., Kaufman B., Yamashita T., Lu Y.S., Inoue K., Takahashi M., Papai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929-1940. Doi: 10.1056/NEJMoa1813904.

91. Millis S.Z., Ikeda S., Reddy S., Gatalica Z., Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19,784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1565-1573. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2245.

92. Pereira B., Chin S.F., Rueda O.M., et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun.* 2016; 7:11479. Doi: 10.1038/ncomms11479.

93. Davies B.R., Greenwood H., Dudley P., et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther.* 2012; 11: 873-887. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0824.

94. Ribas R., Pancholi S., Guest S.K., et al. AKT antagonist AZD5363 influences estrogen receptor function in endocrine-resistant breast cancer and synergizes with fulvestrant (ICI182780) in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015; 14: 2035-2048. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0915.

95. Jones R.H., Casbard A., Carucci M., et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 345-357. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30817-4.

96. Howell S.J., Casbard A., Carucci M., et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23: 851-864. Doi: 10.1016/S1470-2045(22)00298-0.

97. Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., Dalenc F., Cortes J., Gomez Moreno H.L., Hu X., Jhaveri K., Krivorotko P., Loibl S., Morales Murillo S., Okera M., Park Y.H., Sohn J., Toi M., Tokunaga E., Yousef S., Zhukova L., de Bruin E.C., Grinsted L., Schiavon G., Foxley A., Rugo H.S.; CAPItello-291 Study Group. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(22): 2058-2070. Doi: 10.1056/NEJMoa2214131.

98. Goldenberg D.M., Stein R., Sharkey R.M. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget.* 2018; 9(48): 28989-29006. Doi: 10.18632/oncotarget.25711.

99. O'Reilly S., Rowinsky E.K. The clinical status of irinotecan (CPT-11), a novel water-soluble camptothecin analogue. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1996; 24(1): 47-70. Doi: 10.1016/S1040-8428(96)90004-5.

100. Moon S.J., Govindan S.V., Cardillo T.M., D'Souza C.A., Hansen H.J., Goldenberg D.M. Antibody conjugates of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) for targeted cancer chemotherapy. *J Med Chem.* 2008; 51(21): 6916-6926. Doi: 10.1021/jm800861w.

101. Goldenberg D.M., Cardillo T.M., Govindan S.V., Rossi E.A., Sharkey R.M. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget.* 2015; 6(26): 22496-22512. Doi: 10.18632/oncotarget.4311.

102. Pavone G., Motta L., Martorana F., Motta G., Vigneri P. A new kid on the block: Sacituzumab Govitecan for the treatment of breast cancer and other solid tumors. *Molecules*. 2021; 26(23): 1-15. Doi: 10.3390/molecules26237366.
103. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolanev S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortes J., O'Shaughnessy J., Dieras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S.; ASCENT Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(16): 1529-1541. Doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
104. Tolanev S.M., Bardia A., Marmé F., Hurvitz S., Chia S., Barrios C.H., Rugo H.S., Cortes J., Banneau S., Aghabi A., Ferrario C., Schmid P., Gianni L., Loibl S. Final overall survival analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. 2023 ASCO Annual Meeting. Abstract 1003. Presented June 5, 2023.
105. Hoeijmakers J.H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001; 411(6835): 366-374. Doi: 10.1038/35077232.
106. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 434(7035): 917-921. Doi: 10.1038/nature03445.
107. Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D., Parker K.M., Flower D., Lopez E., Kyle S., Meuth M., Curtin N.J., Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005; 434(7035): 913-917. Doi: 10.1038/nature03443.
108. Barchiesi G., Roberto M., Verrico M., Vici P., Tomao S., Tomao F. Emerging role of PARP inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer: Current scenario and future perspectives. *Front Oncol*. 2021; 11: 769280. Doi: 10.3389/fonc.2021.769280.
109. Turk A.A., Wisinski K.B. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer*. 2018; 124(12): 2498-2506. Doi: 10.1002/cncr.31257.
110. Robson M., Im S.A., Senkus E., Olopade O.I., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S., Conte P., Geyer C.E. Jr. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(6): 523-533. Doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
111. Geyer C.E. Jr., Garber J.E., Gelber R.D., Yothers G., Taboada M., Ross L., Rastogi P., Cui K., Arahmani A., Aktan G., Armstrong A.C., Arnedos M., Balmaña J., Bergh J., Bliss J., Delaloge S., Domchek S.M., Eisen A., Elsayfi F., Fein L.E., Fielding A., Ford J.M., Friedman S., Gelmon K.A., Gianni L., Gnant M., Hollingsworth S.J., Im S.A., Jager A., Jóhannsson Ó.P., Lakhani S.R., Janni W., Linderholm B., Liu T.W., Loman N., Korde L., Loibl S., Lucas P.C., Marmé F., Martínez de Dueñas E., McConnell R., Phillips K.A., Piccart M., Rossi G., Schmutzler R., Senkus E., Shao Z., Sharma P., Singer C.F., Španić T., Stickeler E., Toi M., Traina T.A., Viale G., Zoppoli G., Park Y.H., Yerushalmi R., Yang H., Pang D., Jung K.H., Mailliez A., Fan Z., Tennevet I., Zhang J., Nagy T., Sonke G.S., Sun Q., Parton M., Colleoni M.A., Schmidt M., Brufsky A.M., Razaq W., Kaufman B., Cameron D., Campbell C., Tutt A.N.J.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk early breast cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388(5): 436-447. Doi: 10.1056/NEJMoa2206525.
112. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23; 379(8): 753-763. Doi: 10.1056/NEJMoa1802905.