

DOI 10.37539/2949-1991.2026.38.3.023
УДК 615.035.1

Гренадерова Мария Александровна,
ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии,
Уральский государственный медицинский университет
Grenaderova Maria Aleksandrovna,
Assistant Professor, Department of
Pharmacology and Clinical Pharmacology,
Ural State Medical University

Закандыкина Анна Сергеевна, студентка,
Уральский государственный медицинский университет
Zakandykina Anna Sergeevna, Student,
Ural State Medical University

Серебренников Захар Алексеевич, студент,
Уральский государственный медицинский университет
Serebrennikov Zakhar Alekseevich, Student,
Ural State Medical University

Филянкина Рината Александровна, студентка,
Уральский государственный медицинский университет
Filyankina Rinata Aleksandrovna, Student,
Ural State Medical University

**КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ
АНТИТЕЛ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ГОРМОНАЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
THE COMBINED USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES
WITH CHEMOTHERAPY AND HORMONE THERAPY
IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER**

Аннотация. При HER2-позитивном подтипе добавление трастузумаба и пертузумаба к таксанам значительно повышает частоту полных патоморфологических ответов. При тройном негативном фенотипе комбинация ингибиторов PD-1 с химиотерапией улучшает выживаемость. При люминальных подтипах сочетание гормональной терапии с ингибиторами CDK4/6 позволяет преодолеть эндокринную резистентность.

Abstract. In the HER2-positive subtype, the addition of trastuzumab and pertuzumab to taxanes significantly increases the rate of complete pathological responses. In the triple-negative phenotype, the combination of PD-1 inhibitors with chemotherapy improves survival. In luminal subtypes, the combination of hormone therapy with CDK4/6 inhibitors allows for the overcoming of endocrine resistance.

Ключевые слова: Рак молочной железы, моноклональные антитела, химиотерапия, гормональная терапия, таргетная терапия, HER2.

Keywords: Breast cancer, monoclonal antibodies, chemotherapy, hormonal therapy, targeted therapy, HER2.



Введение: Рак молочной железы (РМЖ) остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире и ведущей причиной смертности от рака среди женщин. Несмотря на успехи в диагностике, проблема эффективной терапии, особенно метастатических форм, сохраняет актуальность. Каждый подтип РМЖ обладает уникальным биологическим поведением и чувствительностью к лечению, что требует персонализированного подхода, основанного на молекулярном профиле опухоли. Ключевым событием в эволюции терапии стало внедрение моноклональных антител, однако максимальный клинический эффект достигается при их рациональном сочетании с классическими методами лечения.

Материалы и методы. Проведен анализ современных зарубежных и отечественных публикаций, клинических рекомендаций (ESMO, ASCO) и результатов исследований, посвященных комбинированной терапии РМЖ.

ОСНОВЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ РМЖ

Химиотерапия. В современной онкологии классические цитостатические препараты продолжают занимать центральное место, несмотря на активное развитие альтернативных подходов, таких как таргетная терапия и иммунотерапия. Основу классификации этих препаратов составляет их механизм действия, согласно которому выделяют алкилирующие агенты, антиметаболиты, антрациклины и таксаны.

1. Алкилирующие агенты

Являются старейшим классом противоопухолевых средств, история применения которых начинается с 1940-х годов. Алкилирующие агенты образуют ковалентные связи с ДНК, преимущественно с атомом азота в седьмом положении гуанина. Это приводит к образованию «сшивок» (cross-links) между цепями ДНК, что нарушает процессы репликации и транскрипции, в конечном итоге запуская гибель опухолевой клетки [49].

Классическим представителем является циклофосфамид, который относится к группе оксазафосфоринов и обладает как противоопухолевыми, так и иммуносупрессивными свойствами. Циклофосфамид представляет собой пролекарство, требующее метаболической активации в печени с образованием активных алкилирующих метаболитов [49]. Отдельно в этой группе рассматривают препараты платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), которые образуют с ДНК внутрипочечные и межпочечные аддукты [23].

Алкилирующие агенты имеют четкие позиции в алгоритмах лечения. Режим ТС (доцетаксел + циклофосфамид) не уступает АС при раннем раке с низким и промежуточным риском (10-летняя выживаемость 89,4% vs 88,7%) [30]. В неoadъювантной терапии тройного негативного рака добавление карбоплатина повышает частоту полного ответа с 37% до 52% ($p < 0,001$) [42]. В паллиативном лечении карбоплатин демонстрирует частоту ответа 63% у пациенток с метастатическим тройным негативным раком и мутациями BRCA [52]. Однако встречаются такие побочные эффекты, как миелосупрессия, тошнота и рвота. Циклофосфамид может вызывать геморрагический цистит (профилактика гидратацией и месной). Препараты платины обладают нефро-, нейро- и ототоксичностью, требуют коррекции дозы по скорости клубочковой фильтрации [17].

2. Антиметаболиты

Этот класс препаратов является структурными аналогами естественных метаболитов (фолиевой кислоты, пуринов и пиримидинов), необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Антиметаболиты конкурентно ингибируют ключевые ферменты синтеза нуклеиновых кислот или встраиваются в растущую цепь ДНК/РНК, вызывая преждевременную терминацию цепи. Их действие преимущественно проявляется в S-фазе клеточного цикла [43]. К представителям данного класса относятся: антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат- ингибирует дигидрофолатредуктазу), аналоги пиримидинов (5-фторурацил, капецитабин, цитарабин,



гемцитабин), аналоги пуринов (6-меркаптопурин, тиогуанин, флударабин) [43]. Антиметаболиты применяются преимущественно в паллиативных режимах. Капецитабин является препаратом выбора при резистентности к таксанам и антрациклинам с частотой ответа 28% [8]. Гемцитабин в комбинации с карбоплатином эффективен при метастатическом тройном негативном раке, особенно у носителей мутаций BRCA (частота ответа 54,5%) [29]. В адьювантном режиме капецитабин улучшает 5-летнюю выживаемость на 8,5% у пациенток с остаточной опухолью после неoadьювантной терапии тройного негативного рака [35].

Возможные побочные эффекты: ладонно-подошвенный синдром, мукозит, диарея, миелосупрессия и гриппоподобный синдром. Дефицит фермента DPD повышает риск токсичности 5-фторурацила и требует предварительного скрининга [20].

3. Антрациклины

Антрациклиновые антибиотики (доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин) являются одними из наиболее активных и широко применяемых противоопухолевых средств, однако их использование ограничено кардиотоксичностью [6, 36]. Обладают комплексным механизмом действия:

1. Интеркаляция в ДНК: Препараты встраиваются между парами оснований ДНК, нарушая репликацию и транскрипцию [36].
2. Ингибирование топоизомеразы II: Антрациклины стабилизируют комплекс фермента с ДНК, что приводит к накоплению разрывов [36].
3. Образование активных форм кислорода (АФК) и влияние на железо: Индукция окислительного стресса и нарушение гомеостаза железа играют ключевую роль в повреждении клеток [36].

Антрациклины сохраняют значение в терапии раннего РМЖ. Согласно рекомендациям ESMO (2019), антрациклин-содержащие режимы (АС, ЕС) остаются стандартом адьювантной терапии при высоком риске рецидива, особенно при тройном негативном и HER2-позитивном подтипах [9]. Мета-анализ EBTCG (2021) подтвердил снижение 10-летнего риска смерти на 25% при включении антрациклинов в адьювантные схемы [7]. В неoadьювантном режиме последовательное применение антрациклинов и таксанов обеспечивает частоту патоморфологического полного ответа до 44,8% [28]. В паллиативной терапии применение антрациклинов ограничено кумулятивной кардиотоксичностью, требуя контроля фракции выброса левого желудочка [34].

4. Таксаны

Таксаны (паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел) представляют собой класс цитостатиков. Являются стабилизаторами микротрубочек. Они связываются с β -тубулином, предотвращая деполимеризацию микротрубочек, что блокирует процесс митотического деления клетки. Современные данные также указывают на их иммуномодулирующие эффекты и влияние на опухолевое микроокружение [22]. Недавние исследования показывают, что таксаны и платина могут индуцировать гибель клеток путем физического разрушения ядерных мембран, а не только через апоптоз [23]. Эффективность таксанов ограничивается развитием множественных механизмов резистентности, включая роль внеклеточных везикул. Основными побочными эффектами являются нейтропения и периферическая сенсорная нейропатия [22].

Таксаны являются фундаментом терапии на всех этапах. В адьювантной терапии добавление таксанов к антрациклинам улучшает 9-летнюю выживаемость у пациенток с промежуточным риском (91,3% - 88,9%; $p=0,04$) [48]. В неoadьювантном режиме комбинация таксанов с таргетными препаратами при HER2-позитивном раке позволяет достичь полного ответа у 37,9% пациенток без антрациклинов [40]. В паллиативной терапии добавление атезолизумаба к наб-паклитакселу улучшает выживаемость при PD-L1-позитивном тройном негативном метастатическом раке [46].



Побочным эффектом является периферическая нейропатия (онемение, покалывание, боль в конечностях) примерно у 60% пациенток. Тяжелые нейропатии (2-4 степени) развиваются у 20-27% при лечении паклитакселом и у 16% при лечении доцетакселом. Для снижения риска применяются охлаждение и компрессия рук [37].

Гормональная терапия при раке молочной железы. Гормональная (эндокринная) терапия применяется при гормон-рецептор-позитивном (HR+) РМЖ, который составляет около 70-80% всех случаев. Основной принцип действия заключается в лишении опухолевых клеток эстрогеновой стимуляции двумя путями: блокадой эстрогеновых рецепторов или снижением уровня эстрогенов в организме [11].

Основные классы препаратов

1. Тамоксифен (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов) связывается с эстрогеновыми рецепторами опухолевых клеток, блокируя связывание естественных эстрогенов. В ткани молочной железы действует как антагонист, тогда как в других тканях (кости, эндометрий) может проявлять частичную агонистическую активность [9].

2. Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан) блокируют фермент ароматазу, который превращает андрогены в эстрогены в периферических тканях. Применяются только у женщин в постменопаузе [9].

3. Фулвестрант (селективный деградатор эстрогеновых рецепторов) связывается с эстрогеновыми рецепторами и вызывает их разрушение (деградацию), полностью ликвидируя рецепторный аппарат клетки. Применяется при метастатическом гормон-позитивном раке [9].

Показания

Гормональная терапия показана при гормонозависимых опухолях с экспрессией эстрогеновых рецепторов (ER+) или прогестероновых рецепторов (PR+), независимо от возраста и менопаузального статуса [11].

Побочные эффекты

1. Тамоксифен: приливы жара (до 80% пациенток), сухость влагалища или выделения, повышенный риск венозных тромбозов (в 2-3 раза), риск рака эндометрия (2-3 случая на 1000 женщин в год), катаракта [44].

2. Ингибиторы ароматазы: артралгии и миалгии (до 50% пациенток), снижение минеральной плотности костной ткани с риском переломов, сердечно-сосудистые осложнения (повышение холестерина), сухость влагалища, снижение либидо [44].

3. Фулвестрант: приливы жара, тошнота, слабость, головная боль, реакции в месте инъекции, повышение печеночных ферментов [44].

Моноклональные антитела и таргетная терапия при раке молочной железы. Таргетная терапия позволяет воздействовать на специфические молекулярные мишени опухолевых клеток, обеспечивая более избирательное противоопухолевое действие по сравнению с химиотерапией [26].

Анти-HER2 терапия

HER2-позитивный РМЖ составляет 15-20% случаев и характеризуется агрессивным течением. Для его лечения разработано несколько классов препаратов.

Моноклональные антитела (трастузумаб, пертузумаб) связываются с внеклеточным доменом HER2-рецептора, блокируя передачу сигналов и привлекая иммунные клетки для уничтожения опухоли. Трастузумаб остается основой терапии HER2-позитивного рака [26].

Антитело-лекарственные конъюгаты представляют собой "тройного коня": антитело доставляет высокотоксичный химиопрепарат непосредственно в HER2-позитивную опухолевую клетку [26].



Ингибиторы тирозинкиназы (тукатиниб, пиротиниб) проникают внутрь клетки и блокируют внутриклеточный домен HER2-рецептора. Тукатиниб особенно эффективен при метастазах в головной мозг [18].

Ингибиторы ангиогенеза

Бевацизумаб блокирует VEGF, подавляя образование новых кровеносных сосудов, питающих опухоль, и замедляя ее рост [24].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета

Пембролизумаб блокирует взаимодействие PD-1 с PD-L1, реактивируя противоопухолевый иммунный ответ. Применяется при тройном негативном РМЖ с экспрессией PD-L1 [16, 47].

Побочные эффекты

Моноклональные антитела (трастузумаб, пертузумаб) могут вызывать кардиотоксичность (снижение фракции выброса левого желудочка) и инфузионные реакции, требуя регулярного контроля эхокардиографии [26].

Антитело-лекарственные конъюгаты (Т-ДМ1, Т-ДХd) вызывают тромбоцитопению, повышение печеночных ферментов. Т-ДХd ассоциирован с риском интерстициальной болезни легких [26].

Ингибиторы тирозинкиназы (тукатиниб, пиротиниб) часто вызывают диарею (у 39-88% пациентов), тошноту, утомляемость. Диарея может быть тяжелой и требует профилактики и лечения [18, 26].

Ингибиторы контрольных точек (пембролизумаб) могут вызывать иммуноопосредованные реакции: пневмонит, колит, гепатит, эндокринопатии, требующие лечения глюкокортикостероидами [16].

Особенности применения

Обязательно подтверждение молекулярного статуса опухоли перед назначением терапии: HER2-статус (IHC 3+ или FISH+) для анти-HER2 препаратов, PD-L1-статус для пембролизумаба. Лечение требует регулярного контроля функции сердца, печени и мониторинга специфических осложнений [21, 47].

Молекулярно-биологические подтипы РМЖ и выбор комбинированной терапии

Рак груди – это гетерогенное заболевание с несколькими биологическими подтипами. Обычные клинические факторы, такие как степень опухоли, размер, вовлечение лимфатических узлов, недостаточны как единственные прогностические факторы; поэтому молекулярный подтип РМЖ следует учитывать при принятии решений о лечении.

Молекулярные биологические подтипы РМЖ – это группы опухолей, которые отличаются экспрессией генов. В практическом здравоохранении оценку молекулярно-генетических характеристик РМЖ проводят суррогатным методом – иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием ключевых биологических маркеров: рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) и индекса пролиферации Ki-67.

Четыре основных подтипа РМЖ были идентифицированы в соответствии с рецептором эстрогена (ER), рецептором прогестерона (PR), HER2/neu (онкобелок) и индексом пролиферации клеток Ki-67. Эти молекулярные подтипы включают люминальный А и В, базальноподобный и HER2/neu-сверхэкспрессирующий подтип.

Люминальный А (Luminal A) является наиболее распространенным подтипом РМЖ и характеризуется ER и/или PR-положительными рецепторами, HER2/neu-отрицательным статусом, с низким Ki-67. Этот подтип РМЖ считается менее агрессивной опухолью, характеризуется хорошим прогнозом, и, как правило, для этого подтипа достаточно только эндокринотерапии.



Люминальный В (Luminal B) составляет примерно 10% всех случаев РМЖ и отличается ER и/или PR-положительными рецепторами, HER2-отрицательным статусом, но с высоким Ki-67, или HER2-положительным статусом. Люминальный В HER2/neu-положительный характеризуется гиперэкспрессией или амплификацией HER2/neu. Люминальный В подтип РМЖ показывает более высокий индекс пролиферации, чем люминальный А, поэтому для этого подтипа химиотерапия считается показанной большинству пациентов в дополнение к эндокринотерапии.

Тройной негативный (базальноподобный) подтип. Типы РМЖ с отрицательным статусом ER, PR и HER2/neu обычно называют «тройным отрицательным» РМЖ (трипл-негативным), и приблизительно соответствует базальной категории. Базальноподобный подтип распространен в предклимактерическом, молодом возрасте и при избыточном весе пациентов. Этот подтип также ассоциируется с высокоагрессивными опухолями, основой системной терапии является химиотерапия. Очень часто именно этот рак является наследственным.

HER2/neu-позитивный подтип. Подтип HER2/neu-экспрессирующий (HER2/neu-позитивный, ER и PR-отрицательный) аналогично характеризуется агрессивными опухолями и плохой выживаемостью. Но опухоли с гиперэкспрессией и амплификацией онкобелка HER2/neu чувствительны к герцептину (трастузумабу) – одному из самых эффективных таргетных препаратов, который применяют для лечения РМЖ.

Классификация по подтипам позволяет персонализировать терапию: отказаться от химиотерапии там, где она не нужна (Luminal A), и обязательно добавить таргетные препараты там, где они эффективны (HER2+) [51].

Принципы комбинированного использования моноклональных антител, химиотерапии и гормональных агентов.

РМЖ остается наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире и второй ведущей причиной смерти от рака среди женщин. Несмотря на значительный прогресс в исследованиях, показатели заболеваемости и смертности остаются высокими.

Основной и перспективный принцип современной терапии РМЖ – это использование двух или более препаратов, воздействующих на разные сигнальные пути в опухолевых. Такой подход направлен на преодоление ограничений монотерапии, особенно при агрессивных формах рака (метастатический, трижды негативный РМЖ), поскольку одновременная блокада нескольких механизмов выживания опухоли клетках (например, пролиферации и ангиогенеза) затрудняет развитие резистентности и одновременно приводит к более сильному противоопухолевому эффекту. Такой принцип терапии включает в себя различные подходы:

1. Гормональные агенты (например, ингибиторы ароматазы: летрозол, анастрозол; селективные модуляторы рецепторов эстрогена: тамоксифен; селективные деструкторы рецепторов эстрогена: фулвестрант) нацелены на блокировку сигнализации через рецепторы эстрогена (ER). Это основа терапии ER-положительного (люминального) РМЖ, наиболее распространенного подтипа [51].

2. Моноклональные антитела в данном контексте выступают как инструмент таргетной терапии, их целью является блокировка специфичных рецепторов на поверхности клеток:

Анти-HER2 антитела (трастузумаб, пертузумаб) блокируют рецептор HER2, сверхэкспрессия которого встречается в 12–20% случаев РМЖ. Они также могут активировать иммунный ответ против опухолевых клеток, экспрессирующих HER2.

Анти-VEGF антитела (бевацизумаб) ингибируют фактор роста эндотелия сосудов, подавляя ангиогенез (образование новых сосудов) в опухоли [51].

3. Химиотерапия (например, таксаны: паклитаксел, доцетаксел; антрациклины: доксорубин; препараты платины) остается основой цитотоксического воздействия, направленного на быстро делящиеся клетки, включая раковые [51].



4. Иммуноterapia, которая нацелена на активация иммунной системы для борьбы с опухолевыми клетками (примеры: ингибиторы контрольных точек (пембролизумаб, атезолизумаб), которые блокируют взаимодействие между PD-1 – рецептором на поверхности Т-лимфоцитов, который участвует в подавлении активности Т-лимфоцитов в контексте воспаления или после активации иммунного ответа, предотвращая аутоиммунные реакции, и PD-L1 (лиганд программированной клеточной смерти – белком, экспрессируемый на поверхности многих типов клеток, включая некоторые опухолевые клетки. Связывание PD-L1 с PD-1 на Т-лимфоцитах приводит к «торможению» активности последних, что в норме служит механизмом предотвращения избыточного иммунного ответа. Опухолевые клетки могут экспрессировать PD-L1 для защиты от атаки иммунной системы, подавляя активность Т-лимфоцитов и тем самым избегая уничтожения [2]

Монотерапия, хотя и может быть эффективна для некоторых пациентов, нередко со временем утрачивает свою действенность: у части больных развивается устойчивость к лечению. Особенно остро эта проблема стоит при метастатическом и тройном негативном РМЖ. Приблизительно 75 % смертей от РМЖ вызваны метастазами, и даже среди пациентов, изначально хорошо отвечающих на монотерапию, многие в конечном итоге сталкиваются с рецидивом. Кроме того, использование нескольких препаратов в оптимальных дозах может способствовать снижению токсичности для организма в долгосрочной перспективе по сравнению с применением высоких доз одного препарата [51].

Принципы комбинации четырёх классов препаратов основываются на молекулярных особенностях подтипов РМЖ и необходимости преодоления резистентности к лечению.

Для люминального А/В (ER+/PR+, HER2-) подтипа используется сочетание гормональной и таргетной терапии. Пример: ингибитор ароматазы (гормональный агент) комбинируют с ингибитором CDK4/6 (например, палбоциклибом) для блокировки деления клеток. Этот подход является стандартом лечения, позволяющим преодолеть резистентность к гормонотерапии.

При HER2-положительном подтипе применяют комбинацию моноклональных антител против HER2 с химиотерапией и/или гормональной терапией. Пример: трастузумаб и пертузумаб (оба – моноклональные антитела) часто используются вместе с таксанами (химиотерапия). Двойная блокада HER2 считается более эффективной, чем монотерапия трастузумабом.

Трижды негативный РМЖ (TNBC) хорошо поддается сочетанию иммунотерапии и химиотерапии. Пример: пембролизумаб (анти-PD-1 моноклональное антитело) в комбинации с химиотерапией. Это один из немногих эффективных подходов для данного сложного подтипа, поскольку опухоль не имеет рецепторов, необходимых для гормональной или HER2-терапии [51].

Комбинации препаратов, применяемые для лечения HER2-положительного РМЖ:

1. МАБ (Трастузумаб/Пертузумаб) + Химиотерапия (таксаны/антрациклины (неoadьювантная, адьювантная и паллиативная терапия):

Связывание трастузумаба и пертузумаба с клетками-мишенями, обработанными ингибиторами тирозинкиназы, было изучено как ключевой фактор, влияющий на эффективность антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Для каждого вида лечения были определены процентное количество клеток и значения средней интенсивности флуоресценции. Было установлено, что основные изменения в связывании моноклональных антител, вызванные ингибиторами тирозинкиназы, сохраняются в течение как минимум 6 часов

Лапатиниб может индуцировать образование неканонического димера HER2/HER3, связывающего лиганд (доступен субдомен II), в то время как нератиниб индуцирует



образование димера HER2/HER3, который не связывает лиганд (субдомен II недоступен), что еще больше снижает доступность HER2 для связывания пертузумаба [14].

2. Роль Т-DM1 (аду-трастузумаб эмтанзин) как антитело-лекарственного конъюгата.

В двух исследованиях оценивалось применение Т-DM1 при эктопической беременности, но метаанализ провести не удалось из-за недостаточной полноты данных на момент написания обзора.

Предварительные данные исследования KAITLIN показали, что за три года наблюдения не было выявлено существенной разницы в риске развития осложнений в группах (Т-DM1Pertu vs. TrasPertuTax) в стратифицированной популяции без инвазивных заболеваний.

На момент публикации данных об общей выживаемости не было. Профиль безопасности препарата Т-DM1 был таким же, как у препарата сравнения.

Исследование КЭТРИН показало в своем промежуточном анализе, что через 3 года предполагаемый процент пациентов, у которых не было инвазивных заболеваний, составлял 88,3% в группе Т-DM1 и 77,0% в группе трастузумаба [13].

С появлением моноклональных антител, нацеленных на HER2 (трастузумаб и пертузумаб), и конъюгатов антитело-лекарственное средство (трастузумаб эмтанзин [Т-DM1] и трастузумаб дерукстекал), клинические результаты лечения HER2-положительного РМЖ кардинально изменились, и все больше пациенток с нематастатической формой заболевания выздоравливают [33].

3. МАБ + Гормональная терапия (для HER2+/HR+):

HR+ РМЖ лечат с помощью гормональной терапии, также известной как эндокринная терапия или антиэстрогенная терапия. Считается, что рост и выживание HR+ раковых клеток зависят от эстрогена, поэтому воздействие на этот гормон, а также на его сигнальные и последующие эффекты является важной терапевтической стратегией. У женщин в пременопаузе основным источником эстрогена являются яичники. Терапевтические стратегии включают в себя прекращение выработки эстрогена путем абляции яичников (хирургического удаления с помощью овариэктомии) или временное подавление функции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (что приводит к менопаузе), а также блокирование воздействия эстрогена на раковые клетки с помощью препаратов, нацеленных на рецепторы эстрогена. Исследования показали, что гормональная терапия при гормон-рецептор-положительном РМЖ в течение 5–10 лет значительно повышает выживаемость. Для женщин в пременопаузе возможны следующие варианты гормональной терапии: прием только тамоксифена или аналога лютеинизирующего гормона в сочетании с тамоксифеном или ингибитором ароматазы (ИА). Тамоксифен – это селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, который является частичным агонистом эстрогеновых рецепторов, блокируя активацию эстрогеновых рецепторов эстрогеном в молочной железе, но действуя как агонист эстрогеновых рецепторов в эндометрии и костях [32].

4. Сочетание анти-HER2 препаратов с ингибиторами ароматазы или другими гормональными агентами.

Пациенткам с гормон-рецептор-положительным РМЖ на ранней стадии назначают эндокринную терапию продолжительностью 5-10 лет. Метаанализ, проведенный в рамках проекта Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), показал, что ингибиторы ароматазы эффективнее тамоксифена снижают риск рецидива в течение первых 4 лет лечения, но после этого их эффективность снижается. При применении ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном 10-летняя смертность от РМЖ снизилась на 2,1 %. Недавние данные, полученные от пациенток в пременопаузе с РМЖ на ранней стадии, показали, что ингибиторы ароматазы в сочетании с подавлением функции яичников увеличивают безрецидивную выживаемость (БРВ) примерно на 4 % в течение 8 лет [отношение рисков (ОР)



0,77]. У пациенток с РМЖ на ранней стадии и высоким риском рецидива, получавших химиотерапию и супрессивную терапию яичников в дополнение к эндокринной терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, общая выживаемость была на 1% выше (92,1% против 93,3% соответственно).

Оптимальный подход к эндокринной терапии у пациентов с HR-положительным/HER2-положительным заболеванием до сих пор вызывает споры. Анализ данных исследований ATAC, BIG 1-98 и TEAM, в которых участвовали пациентки в постменопаузе, показал, что женщины в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным/HER2-положительным раком получают меньше пользы от применения ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном, чем женщины с HER2-отрицательными опухолями [39].

Комбинации препаратов, применяемые для лечения, гормонозависимого (люминального) РМЖ (ER+/PR+):

1. МАБ + Гормональная терапия:

Пертузумаб широко применяется в различных клинических сценариях лечения пациенток с HER2-положительным РМЖ. Добавление пертузумаба к трастузумабу и химиотерапии обеспечивает выраженную эффективность лечения пациенток с ранним или местнораспространенным РМЖ с положительным статусом HER2, особенно с положительным статусом HER2 и отрицательным статусом ER/PR. Однако было установлено, что комбинация пертузумаба с неоадьювантным трастузумабом и химиотерапией является экономически выгодным вариантом лечения для определенных подгрупп пациенток с HER2-положительным РМЖ [54].

2. МАБ + Гормональная терапия:

Роль ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) в комбинации с гормональной терапией. (Хотя это не МАБ, но они являются таргетными агентами, которые часто обсуждаются в контексте "комбинированных таргетных подходов", можно упомянуть, что прямые МАБ в этой комбинации менее распространены, но есть исключения или исследуемые варианты

Эффективность ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) изучали при HR+ HER2-распространенном РМЖ в постменопаузе в качестве 1-й линии терапии в 3 крупных рандомизированных исследованиях III фазы: PALOMA-2 - палбоциклиб, MONALEESA-2 - рибоциклиб, MONARCH-3 - абемациклиб. Доказано, все 3 препарата существенно увеличивали выживаемость прогрессирования практически с одинаковым коэффициентом риска.

Аналогичные исследования по оценке эффективности данных препаратов проведены и во 2-й линии терапии с добавлением к фулвестранту в 3 крупных рандомизированных исследованиях: PALOMA-3 (палбоциклиб), MONALEESA-3 (рибоциклиб), MONARCH-2 (абемациклиб). Полученные результаты показали, что добавление ингибиторов CDK4/6 к ЭТ обеспечивает большую выживаемость без прогрессирования относительно только гормонотерапии у больных в пре- или перименопаузе с метастатическим HR+ HER2- РМЖ.

В доклинических исследованиях рибоциклиб продемонстрировал благоприятный противоопухолевый эффект. Кроме того, С. Peucker и соавт. (2022 г.) показали существенное влияние его на периферический врожденный и адаптивный иммунный ответ у пациентов с положительным по рецептору гормонов РМЖ. При этом данные эффекты приводили к активации уже существующего иммунного ответа, а не к изначальной индукции. Полученные результаты дают основание для комбинирования ингибитора CDK4/6 с иммунотерапией при люминальном HER2- РМЖ [4].



3. Возможность добавления ингибиторов mTOR (эверолимус) в комбинации с гормонотерапией (также таргетный агент, не МАБ).

Комбинация ингибитора mTOR эверолимуса (EVE) и стероидного ингибитора ароматазы экземестана (ЕХЕ) является одобренным методом лечения второй линии при метастатическом РМЖ. Это решение было принято на основании результатов исследования BOLERO-2, которое продемонстрировало значительное увеличение выживаемости без прогрессирования при применении комбинации EVE и ЕХЕ (медиана 6,9 месяца) по сравнению с монотерапией ЕХЕ (медиана 2,8 месяца). Важно отметить, что другие исследования ингибиторов mTOR не показали преимуществ по сравнению с эверолимусом, что еще раз подтверждает, что эверолимус является единственным одобренным ингибитором mTOR при миелоидном лейкозе.

Другими нежелательными явлениями, связанными с приемом эверолимуса, которые представляли особый интерес для нас, были синдром «рука-нога» и пневмонит, которые наблюдались у 2,3 % и 4,7 % пациентов соответственно. В целом 20,9 % всех пациентов потребовалось снизить дозу эверолимуса. Хотя 9 из 43 включенных в исследование пациентов прекратили прием эверолимуса из-за нежелательных явлений, 4 из 5 пациентов, которых исключили из исследования из-за того, что они прошли менее одного цикла лечения эверолимусом, прекратили прием препарата из-за нежелательных явлений. При оценке этих пяти пациентов в сравнении с 43 пациентами из контрольной группы было установлено, что 27,1 % пациентов с миелопролиферативным заболеванием, начавших терапию EVE в сочетании с ЕХЕ, прекратили прием эверолимуса из-за нежелательного явления. Учитывая, что нежелательные явления сложно оценить в полной мере ретроспективно, частота нежелательных явлений, представляющих особый интерес, случаев снижения дозы эверолимуса и случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений в обеих группах существенно не различалась. Это указывает на то, что предшествующая терапия ингибиторами CDK 4/6 не должна препятствовать применению EVE в сочетании с ЕХЕ как безопасного и эффективного метода лечения [15].

Прямые моноклональные антитела, как правило, не являются основной частью тройной комбинации с ХТ и ГТ для чистого люминального РМЖ без гиперэкспрессии HER2, но могут рассматриваться в специфических подгруппах (например, антитела к VEGF в некоторых случаях или иммунотерапия в отдельных ситуациях).

Комбинации препаратов, применяемые для лечения тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ):

1. МАБ (иммунотерапевтические) + Химиотерапия:

Из 1238 изученных записей в исследование был включен 31 случай, в общей сложности 619 пациентов с тройным негативным РМЖ и мутацией гена BRCA. У пациенток с BRCA-мутацией и тройным негативным РМЖ, получавших монотерапию цисплатином, доля пациенток, достигших полной ремиссии, составила 0,53 (95 % ДИ [0,30, 0,76]), а при сочетании стандартной химиотерапии с производными платины доля пациенток, достигших полной ремиссии, увеличилась до 0,62 (95 % ДИ [0,48, 0,76]). В группе пациенток, получавших производные платины, антрациклины ± таксаны, доля пациенток, достигших полной ремиссии, была самой высокой – 0,66. У пациентов, получавших только PARPi, доля ПЦР составила 0,55 (95% ДИ [0,30, 0,81]); а при сочетании стандартной химиотерапии и производных платина с PARPi доля ПЦР не изменялась [10].

2. Особенности комбинированной терапии при ТНРМЖ, ограниченность других таргетных МАБ.

В другом европейском клиническом исследовании GIMIL-BERGI, опубликованном в 2021 г., эффективность данной комбинации изучалась уже в отношении 2-й линии лечения



больных HER2-негативным мРМЖ, получавших в I-й линии ХТ с включением паклитаксела и бевацизумаба. Авторами были получены интересные результаты: при применении комбинации эрибулина и бевацизумаба во 2-й линии лечения ЧОО в среднем составила 32,8% (95% ДИ 21,3-46,0%), при этом 20 пациенток из 61 эффект длился более 24 нед. Медиана ВВП составила 6,2 мес (95% ДИ 4,0-7,8 мес), а медиана ОВ - 14,8 мес (95% ДИ 12,6-22,8 мес). Профиль токсичности бевацизумаба был сопоставим с результатами, полученными в предыдущих клинических исследованиях.

Таким образом, применение бевацизумаба комбинации с цитостатиками на различных этапах лечения пациенток с РМЖ (в том числе с тройным негативным фенотипом) продемонстрировало обнадеживающие результаты, однако из-за отозванной регистрации FDA было незаслуженно забыто в ряде стран [3].

Применение ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб, атезолизумаб) в комбинации с химиотерапией для повышения ответа и улучшения выживаемости.

В этом подгрупповом анализе пациентов, участвовавших в третьей фазе исследования KEYNOTE-355 в Японии, применение пембролизумаба в сочетании с химиотерапией улучшило результаты лечения по сравнению с применением плацебо в сочетании с химиотерапией у пациентов с ранее не леченным местно-распространенным неоперабельным или метастатическим тройным негативным РМЖ. Исходные характеристики были в целом одинаковыми среди японских пациентов и среди тех, кто был включен в мировое исследование. Несколько более высокая доля пациентов, включенных в исследование в Японии, имела ECOG PS, равный 0 (пембролизумаб плюс химиотерапия, 85%; плацебо плюс химиотерапия, 81%) по сравнению с населением мира (59% и 62%), и несколько более высокие доли получали гемцитабин–карбоплатин в качестве химиотерапии в исследовании (пембролизумаб плюс химиотерапия, 80%; плацебо плюс химиотерапия, 69%) по сравнению с глобальным исследованием (55% и 55%). Существует множество доказательств эффективности комбинаций гемцитабина и препаратов платины у пациентов с метастатическим тройным негативным РМЖ [27].

Вызовы и нерешенные вопросы

Токсичность лечения и управление побочными эффектами

Кардиотоксичность. Ингибиторы CDK4/6 ассоциированы с риском сердечной недостаточности (5,8%) и фибрилляции предсердий (4,9%). HER2-направленная терапия вызывает снижение функции левого желудочка у 2-12% пациентов. Ингибиторы контрольных точек могут провоцировать миокардит (летальность до 50%). Требуется базовое кардиологическое обследование и ЭКГ-мониторинг [45].

ADC-специфическая токсичность. Т-ДМ1 и Т-ДХd могут вызывать интерстициальную болезнь легких/пневмонит, требующую ранней диагностики. Т-ДХd классифицирован как высокоэметогенный препарат, необходима премедикация. Офтальмологические осложнения (псевдомикрокисты роговицы) развиваются у части пациентов, требуя коррекции дозы или отмены терапии [50].

Гематологическая токсичность. Нейтропения и анемия часто сопровождают терапию ADC и требуют регулярного контроля [50].

Дерматологические реакции. Ингибиторы контрольных точек вызывают сыпь и зуд (до 33% пациентов). HER2-ингибиторы – акнеформную сыпь и фолликулит. Ингибиторы CDK4/6 – дерматит, витилиго. Лечение: топические или системные стероиды [45].

Эндокринные токсичности. Требуется мониторинг костного здоровья (DXA-сканирование, FRAX), коррекция витамина D и кальция, применение бисфосфонатов при снижении минеральной плотности кости [45].



Развитие приобретенной резистентности

Механизмы ускользания опухоли. Основные механизмы резистентности: мутации в генах-мишенях (ESR1 у 40-50% после ингибиторов ароматазы), активация альтернативных сигнальных путей, пластичность стволовых клеток, стромальное ремоделирование, эпигенетические изменения [40].

Разработка новых препаратов. Элацестрант – пероральный деградатор эстрогеновых рецепторов – улучшает выживаемость при ESR1-мутированных опухолях. Двойное ингибирование CDK4/6 и CDK7 перспективно для преодоления резистентности. В моделях HER2-позитивного рака комбинация кабозантиниба с блокадой иммунных контрольных точек восстанавливает противоопухолевый иммунитет [31].

Разработка новых моноклональных антител и таргетных препаратов.

Конъюгаты антитело-лекарство представляют собой таргетную терапию, объединяющую в одной молекуле три компонента:

- 1) моноклональное антитело (например, трастузумаб), которое специфично связывается с антигеном на поверхности опухолевой клетки (например, HER2, Trop-2);
- 2) линкер (соединительная молекула);
- 3) цитотоксическая нагрузка (payload) – высокоактивный химиотерапевтический агент.

Механизм действия заключается в доставке цитотоксической нагрузки непосредственно в опухолевую клетку посредством антитела. После связывания с антигеном и интернализации ADC подвергается разрушению в лизосомах, что приводит к высвобождению токсина. Токсин вызывает гибель клетки, повреждая ДНК или ингибируя полимеризацию тубулина. Таким образом, химиотерапия приобретает характеристики «умного» таргетного оружия.

Ключевым направлением разработки новых ADC является воздействие на новые молекулярные мишени. Наряду с классической HER2, успешно разрабатываются ADC, направленные против Trop-2, который экспрессируется более чем в 90 % случаев РМЖ. Это расширяет применение ADC на тройной негативный и гормон-рецептор-положительный подтипы заболевания.

Перспективным направлением также является создание нагрузок с новыми механизмами действия. Так, нагрузка в новых ADC (например, в T-DXd, trastuzumab deruxtecan) способна проникать через клеточную мембрану и уничтожать соседние опухолевые клетки даже при отсутствии у них экспрессии мишени (HER2). Данный феномен, известный как «эффект свидетеля», имеет критическое значение для терапии гетерогенных опухолей. В настоящее время разрабатываются нагрузки с различными механизмами действия, включая ингибиторы тубулина, агенты, повреждающие ДНК, и иммуномодуляторы. Создание новых ADC направлено на преодоление резистентности к существующим препаратам (например, T-DM1) за счет использования более эффективных токсинов и улучшенного проникновения в ткань опухоли [53].

Стратегии преодоления резистентности и перспективы развития.

В настоящее время активно изучаются стратегии комбинирования ADC с другими таргетными препаратами и методами иммунотерапии. Параллельно ведутся разработки более стабильных линкеров, позволяющих снизить системную токсичность, а также создание новых классов цитотоксических нагрузок, что необходимо для преодоления механизмов резистентности и повышения эффективности лечения [53].

Ключевой проблемой остается гетерогенность опухолей и их способность адаптироваться к терапевтическому воздействию, используя генетические, эпигенетические и микроокруженческие механизмы [19].



Традиционный подход к лечению часто предполагает назначение фиксированных схем терапии, основанных на исходных характеристиках опухоли. Однако в последние годы все большее признание получает концепция адаптивной и динамической терапии, которая рассматривает лечение как непрерывный процесс, корректируемый на основе данных о том, как опухоль отвечает на вмешательство. Цель такого подхода – не только повысить эффективность лечения, но и минимизировать токсичность за счет отказа от неэффективных препаратов и своевременного переключения на альтернативные стратегии.

Адаптивная терапия в онкологии базируется на представлении об опухоли как о динамической экосистеме, в которой чувствительные и резистентные клоны клеток конкурируют за ресурсы. Лечение, уничтожая чувствительные клетки, может создавать селективное давление, способствующее разрастанию резистентных популяций. Динамический подход стремится не к тотальной эрадикации, а к контролю над ростом опухоли путем поддержания популяции чувствительных клеток, которые сдерживают пролиферацию резистентных [12, 31].

Неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) является идеальной платформой для реализации адаптивного подхода. Она позволяет не только уменьшить объем опухоли перед операцией, но и, что критически важно, оценить чувствительность опухоли к лечению *in vivo*. Достижение патологического полного ответа (pCR) после НАХТ служит мощным прогностическим маркером, особенно при тройном негативном РМЖ (TNBC) и HER2-положительном РМЖ. Отсутствие pCR, напротив, сигнализирует о резистентности и требует изменения адьювантной стратегии [1].

Наиболее последовательно принципы динамической терапии реализуются в исследовательской программе ADAPT (Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy). Это одна из первых программ клинических испытаний нового поколения, целью которой является индивидуализация (нео)адьювантных решений при раннем РМЖ в зависимости от подтипа [5, 38].

Ключевая концепция ADAPT – ранняя оценка ответа после короткого (3-недельного) индукционного лечения для адаптации последующей терапии. Исследование направлено на установление ранних прогностических молекулярных суррогатных маркеров ответа и оптимизацию оценки риска и прогнозирования успеха терапии [38].

В рамках этой программы проводится исследование фазы III ADAPTCycle. В нем изучается, имеет ли группа пациентов с ранним HR+/HER2- РМЖ промежуточного риска пользу от лечения ингибитором CDK4/6 (рибоциклиб) в сочетании с эндокринной терапией (ЭТ) по сравнению со стандартной химиотерапией. Выявление пациентов промежуточного риска на этапе скрининга и последующее сравнение эффективности двух принципиально разных подходов (таргетная комбинация без ХТ против ХТ) является прямым воплощением адаптивной стратегии, направленной на деэскалацию терапии у тех, кто может избежать токсичности химиотерапии [5].

Понимание конкретных механизмов, с помощью которых опухоль адаптируется к лечению, открывает новые возможности для динамической коррекции терапии. Эти механизмы многообразны и включают как клеточные, так и внеклеточные факторы [19].

Мутации в генах TP53, BRCA1/2, PTEN, а также полиморфизмы генов (ABCB1), отвечающих за эффлюкс препаратов, могут предопределять первичную или приобретенную резистентность. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и изменение экспрессии некодирующих РНК, позволяют опухолевым клеткам быстро перепрограммировать свой транскрипционный профиль в ответ на стресс, вызванный терапией, что способствует выживанию. Динамическое отслеживание появления таких мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) может служить триггером для смены линии терапии.



Клетки микроокружения, такие как рак-ассоциированные фибробласты (CAFs) и тумор-ассоциированные макрофаги (TAMs), активно способствуют резистентности. CAFs могут приобретать резистентность к тамоксифену через GPER-интегриновый путь, а также активировать сигнальные пути (JAK/STAT3, PI3K/Akt), обуславливающие резистентность к трастузумабу при HER2+ РМЖ. Опухолевые стволовые клетки (CSCs), обладающие механизмами множественной лекарственной устойчивости (MDR), способны выживать после химиотерапии и давать начало новым клонам [19].

Результаты. В статье рассмотрены основные классы противоопухолевых препаратов и принципы их синергичного действия. Показано, что при HER2-позитивном РМЖ добавление трастузумаба и пертузумаба к таксанам достоверно повышает частоту полных ответов [46,51]. При тройном негативном РМЖ комбинация пембролизумаба с химиотерапией улучшает выживаемость у пациентов с экспрессией PD-L1 [51]. Для люминальных подтипов стандартом становится сочетание ингибиторов CDK4/6 с гормональными агентами [51]. Особое внимание уделено проблеме кардиотоксичности [21,26, 45, 47], механизмам приобретенной резистентности (в том числе мутация *ESR1*) [5, 40] и перспективам применения конъюгатов «антитело-лекарство» (ADC) [53].

Обсуждение. Проведенный анализ подтверждает, что стратификация пациентов на молекулярно-биологические подтипы является определяющим фактором при выборе комбинированной терапии РМЖ [51]. Полученные данные согласуются с результатами крупных исследований, демонстрирующих, что добавление таргетных агентов к стандартной химио- или гормональной терапии позволяет значительно улучшить прогноз, особенно при агрессивных формах заболевания [10, 14, 51].

При HER2-позитивном и тройном негативном (TNBC) подтипах ключевую роль играет включение моноклональных антител [15, 18, 26]. Эффективность двойной блокады HER2 (исследование CLEOPATRA) и добавление пембролизумаба при PD-L1-позитивном TNBC (KEYNOTE-355) подтверждает, что иммуноонкологические и таргетные подходы являются стандартом терапии первой линии при метастатическом процессе [14, 27]. Для люминальных подтипов стратегия комбинирования ингибиторов CDK4/6 с эндокринной терапией (PALOMA, MONALEESA, MONARCH) позволяет не только увеличить выживаемость без прогрессирования, но и преодолеть первичную или приобретенную эндокринную резистентность [4].

Несмотря на успехи комбинированной терапии, ключевой проблемой остается развитие приобретенной резистентности. Частота мутаций в гене *ESR1* (до 40–50% после лечения ингибиторами ароматазы) [40] и активация альтернативных сигнальных путей диктуют необходимость внедрения новых классов препаратов, таких как селективные деградаторы эстрогеновых рецепторов (SERD) – элацестрант [32] а также антитело-лекарственные конъюгаты (ADC) [53].

Важным ограничением комбинированных режимов остается профиль токсичности. Применение антрациклинов и трастузумаба требует контроля за кардиотоксичностью, использование Т-DXd (энхерту) ассоциировано с риском интерстициальной болезни легких [50], а иммунотерапия – с широким спектром иммуноопосредованных нежелательных явлений [15, 45]. Это подчеркивает необходимость регулярного мониторинга и междисциплинарного взаимодействия.

Перспективным направлением, позволяющим снизить токсичность без потери эффективности, является внедрение адаптивных протоколов (например, программа ADAPT) [5, 38], где терапия динамически корректируется на основе раннего ответа опухоли и результатов анализа циркулирующей опухолевой ДНК.



Заключение. Таким образом, комбинированное использование моноклональных антител с химиотерапией и гормональными агентами представляет собой наиболее перспективный подход к лечению РМЖ, позволяющий персонализировать терапию и преодолевать резистентность. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию последовательности применения препаратов, разработку новых ADC и совершенствование методов прогнозирования ответа на терапию.

Список литературы:

1. Адаптивная высокодозная лучевая терапия для лечения местнораспространенного рака молочной железы с вовлечением аксиллярных лимфатических узлов после неудачной неoadъювантной химиотерапии // Вопросы онкологии. – 2025. – URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/2-25-Salvage-Adaptive>.
2. Анализ экспрессии PD-L1 [Электронный ресурс] // Евроонко : клиники частной онкологии. – Москва, 2018. – URL: <https://www.euroonco.ru/glossary-a-z/analiz-ekspressii-pd-l1>.
3. Ганьшина, И. П. Антиангиогенная терапия при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом / И. П. Ганьшина, К. А. Иванова, О. О. Гордеева [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 88-92.
4. Огнерубов, Н. А. Рибоциклиб + гормонотерапия в адъювантном режиме при раннем раке молочной железы: профилактика рецидивов. Новые возможности / Н. А. Огнерубов // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 432-439. – DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202548.
5. Персонализированная терапия с поправкой на маркеры, сравнивающая ET+рибоциклиб с химиотерапией при промежуточном риске, HR+/HER2- EBC (ADAPTcycle) [Электронный ресурс] // ICHGCP. – 2023. – URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04055493> (дата обращения: ...).
6. Alabed, A. Anthracyclines and Cardiotoxicity: A Systematic Review of Preventive Strategies / A. Alabed, A. Al-Zahrani, K. Patel // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1647747.
7. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage breast cancer / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10310. – P. 1377-1391.
8. Blum, J. L. ABC trials / J. L. Blum [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 15. – P. 1640-1650.
9. Burstein, H. J. St. Gallen International Consensus Guidelines 2019 / H. J. Burstein [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, № 10. – P. 1541-1557.
10. Caramelo, O. Efficacy of different neoadjuvant treatment regimens in BRCA-mutated triple negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis / O. Caramelo, C. Silva, F. Caramelo [et al.] // *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 34. – DOI: 10.1186/s13053-022-00242-0.
11. Cardoso, F. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / F. Cardoso [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, № 8. – P. 1194-1220.
12. Chen, X. Dynamic strategy for personalized medicine: An application to metastatic breast cancer / X. Chen, R. D. Shachter, A. W. Kurian, D. L. Rubin // *Journal of Biomedical Informatics*. – 2017. – Vol. 72. – P. 50-57. – DOI: 10.1016/j.jbi.2017.02.011.
13. Ciapponi, A. Trastuzumab-emtansine versus other anti-HER2 regimens in early or unresectable or metastatic HER-2 positive breast cancer: systematic review and network meta-analysis / A. Ciapponi, A. Bardach, C. Colaci [et al.] // *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. – 2024. – Vol. 41, № 1. – P. 7-18. – DOI: 10.17843/rpmesp.2024.411.13351.



14. Collins, D. M. Effects of HER Family-targeting Tyrosine Kinase Inhibitors on Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity in HER2-expressing Breast Cancer / D. M. Collins, S. F. Madden, N. Gaynor [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2021. – Vol. 27, № 3. – P. 807-818. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2007.
15. Cook, M. M. Everolimus Plus Exemestane Treatment in Patients with Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Previously Treated with CDK4/6 Inhibitor Therapy / M. M. Cook, L. Al Rabadi, A. J. Kaempf [et al.] // *The Oncologist*. – 2021. – Vol. 26, № 2. – P. 101-106. – DOI: 10.1002/onco.13609.
16. Corti, C. Recent Advances in Immune Checkpoint Inhibitors for Triple-Negative Breast Cancer / C. Corti [et al.] // *Immunotargets and Therapy*. – 2025. – Vol. 14. – P. 101-119.
17. Cyclophosphamide and platinum agents: adverse effects and prevention strategies // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33, № 5. – P. 489-501.
18. Dahl, L. S. Real-world efficacy of tucatinib in Danish human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer / L. S. Dahl [et al.] // *Danish Medical Journal*. – 2025. – Vol. 72, № 10. – A11240821.
19. Decoding breast cancer treatment resistance through genetic, epigenetic, and immune-regulatory mechanisms: from molecular insights to translational perspectives / [et al.] // *Cancer Drug Resistance*. – 2025. – Vol. 8. – P. 36. – DOI: 10.20517/cdr.2025.69.
20. Del Re, M. DPD deficiency and 5-fluorouracil toxicity: A systematic review and meta-analysis / M. Del Re [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2020. – Vol. 153. – P. 103041.
21. Dormann, C. Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Current Treatment Standards and Future Perspectives / C. Dormann // *Breast Care (Basel)*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. 570-578.
22. Dumontet, C. Novel insights into taxane pharmacology: An update on drug resistance mechanisms, immunomodulation and drug delivery strategies / C. Dumontet, M. A. Jordan, L. Wilson // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2025. – Vol. 268. – P. 108777.
23. Eastman, A. The Persistent Power of the Taxane/Platin Chemotherapy / A. Eastman, R. Tammali, A. Giri // *Cancers*. – 2025. – Vol. 17, № 7. – P. 1208.
24. Falchook, G. S. Dual HER2 inhibition in combination with anti-VEGF treatment is active in heavily pretreated HER2-positive breast cancer / G. S. Falchook [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24, № 12. – P. 3004-3011.
25. Fidler, D. Advancing treatment in HER2-positive metastatic breast cancer: the role of tucatinib / D. Fidler, K. A. Gelmon, C. Simmons // *Future Oncology*. – 2025. – Vol. 21, № 19. – P. 2439-2449.
26. Han, J. Pharmacovigilance study of adverse reactions of anti-HER-2 drugs for the treatment of HER-2-positive breast cancer based on the FAERS database / J. Han [et al.] // *Breast Cancer Research*. – 2025. – Vol. 27, № 1. – P. 89.
27. Hattori, M. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer: Results from KEYNOTE-355 / M. Hattori, N. Masuda, T. Takano [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 10280-10293. – DOI: 10.1002/cam4.5757.
28. Hurvitz, S. A. KRISTINE study 3-year outcomes / S. A. Hurvitz [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38, № 15. – P. 1712-1719.
29. Isakoff, S. J. TBCRC009 updated analysis / S. J. Isakoff [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38, № 15 suppl. – P. 1081.
30. Jones, S. E. USOR 9735 10-year final analysis / S. E. Jones [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 15 suppl. – P. 501.



31. Kannan, K. The Underlying Mechanisms and Emerging Strategies to Overcome Resistance in Breast Cancer / K. Kannan [et al.] // *Cancers*. – 2025. – Vol. 17, № 17. – P. 2938. – DOI: 10.3390/cancers17172938.
32. Kay, C. Current trends in the treatment of HR+/HER2+ breast cancer / C. Kay, C. Martínez-Pérez, J. Meehan [et al.] // *Future Oncology*. – 2021. – Vol. 17, № 13. – P. 1665-1681. – DOI: 10.2217/fon-2020-0504.
33. Kunte, S. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer / S. Kunte, J. Abraham, A. J. Montero // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126, № 19. – P. 4278-4288. – DOI: 10.1002/cncr.33102.
34. Lyon, A. R. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology / A. R. Lyon [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 41. – P. 4229-4361.
35. Masuda, N. CREATE-X 5-year follow-up / N. Masuda [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38, № 15_suppl. – P. 512.
36. Menna, P. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity / P. Menna, G. Minotti, E. Salvatorelli // *Pharmacological Reviews*. – 2025. – Vol. 77, № 1. – P. 100005.
37. Michel, L. L. Hand Interventions Cut Neuropathy Risk in Breast Cancer Tx / L. L. Michel [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2025. – Published online March 6, 2025.
38. ADAPT - адъювантное динамическое испытание с поправкой на маркеры персонализированной терапии, оптимизирующее оценку риска и прогнозирование ответа на терапию при раннем раке молочной железы (ADAPT) [Электронный ресурс] // ICH GCP : Реестр клинических исследований США. – 2025. – Identifier: NCT01779206. – URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT01779206> (дата обращения: ...).
39. Peleg Hasson, S. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis / S. Peleg Hasson, M. R. Brezis, E. Shachar [et al.] // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6, № 2. – P. 100088. – DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100088.
40. Perez-Garcia, J. M. ADELA: A phase 3 trial of elacestrant + everolimus in ER+/HER2-advanced breast cancer / J. M. Perez-Garcia [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 43, № 16_suppl. – TPS1129.
41. Pérez-García, J. M. PHERGain trial / J. M. Pérez-García [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 858-871.
42. Poggio, F. Adding carboplatin to neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer: a meta-analysis / F. Poggio [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2022. – Vol. 169. – P. 82-93.
43. Ramakrishna, J. K. The Impact of Novel Purine, Pyrimidine and Folate Analogues on Cancer Treatment: A Review / J. K. Ramakrishna, P. S. K. Ramakrishne Gowda, A. Rahamanulla [et al.] // *Journal of Young Pharmacists*. – 2025. – Vol. 17, № 1. – P. 26-35.
44. Rasha, F. Mechanisms of endocrine therapy resistance in breast cancer / F. Rasha, M. Sharma, K. Pruitt // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2021. – Vol. 532. – P. 111322.
45. Rugo, H. New drugs, new toxicities: Side effects of new and emerging breast cancer therapies / H. Rugo, N. Pasricha, J. Leventhal [et al.] // 2025 ASCO Annual Meeting.
46. Schmid, P. IMpassion130 updated efficacy / P. Schmid [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 44-59.
47. Schweihofer, V. Breast cancer scoring based on a multiplexed profiling of soluble and cell-associated (immune) markers facilitates the prediction of pembrolizumab therapy / V. Schweihofer [et al.] // *Cancer Cell International*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 120.
48. Sparano, J. A. TAILORx final results / J. A. Sparano [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 22. – P. 2143-2156.



49. Talebi, M. Prodrugs in Oncology: Bioactivation and Impact on Therapeutic Efficacy and Toxicity / M. Talebi, M. Talebi // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 3. – P. 988.

50. Bianchini, G. Management of trastuzumab deruxtecan-related adverse events in breast cancer: Italian expert panel recommendations / G. Bianchini [et al.] // *Future Oncology*. – 2025. – Vol. 21, № 20. – P. 2565-2573.

51. Tuli, H. S. Current Molecular Combination Therapies Used for the Treatment of Breast Cancer / H. S. Tuli [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 19. – P. 11046. – DOI: 10.3390/ijms231911046.

52. Tung, N. M. TBCRC 048 / N. M. Tung [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38, № 36. – P. 4274-4282.

53. Unveiling the future of breast cancer therapy: Cutting-edge antibody-drug conjugate strategies and clinical outcomes / J. Li [et al.] // *The Breast*. – 2024. – Vol. 78. – P. 103830. – DOI: 10.1016/j.breast.2024.103830.

54. Zuo, W. QL1209 (pertuzumab biosimilar) versus reference pertuzumab plus trastuzumab and docetaxel in neoadjuvant treatment for HER2-positive, ER/PR- negative, early or locally advanced breast cancer: A multicenter, randomized, double-blinded, parallel-controlled, phase III equivalence trial / W. Zuo, Z. Wang, J. Qian [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2024. – Vol. 131, № 4. – P. 668-675. – DOI: 10.1038/s41416-024-02751-2.

