



Эволюция анти-HER2 терапии при распространенном HER2+ раке молочной железы, или «почему трастузумаб до сих пор остается ключевым игроком?»

К.С. Гречухина✉, М.В. Сухова, Е.М. Коляго, Д.А. Филоненко, Л.Г. Жукова

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Применение анти-HER2 терапии – терапии, блокирующей активность эпидермального фактора роста человека (HER2), позволило кардинально изменить прогноз пациенток с HER2+ раком молочной железы как на ранней, так и на распространенной стадиях. Новые опции, которые демонстрируют эффективность лечения больных HER2+ метастатическим раком молочной железы, позволяют значимо увеличить медиану выживаемости без прогрессирования и общую выживаемость, частоту объективного ответа и его длительность. Некоторые из них по-прежнему одобрены только в 1-й линии терапии метастатической формы либо в нео- или адъювантном режиме, например пертузумаб. В то же время создаваемые противоопухолевые конъюгаты, такие как трастузумаб эмтанзин или трастузумаб дерукстефан, имеют в своем строении общее звено – моноклональное базовое антитело трастузумаб. Несмотря на весь успех данного класса препаратов, на определенном этапе у пациенток наступает прогрессирование, и именно трастузумаб в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами и/или препаратами других классов остается стандартом поздних линий терапии и обеспечивает продление жизни больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2+ подтип, анти-HER2 терапия, противоопухолевые конъюгаты, трастузумаб

Для цитирования: Гречухина К.С., Сухова М.В., Коляго Е.М., Филоненко Д.А., Жукова Л.Г. Эволюция анти-HER2 терапии при распространенном HER2+ раке молочной железы, или «почему трастузумаб до сих пор остается ключевым игроком?». Современная Онкология. 2025;27(1):19–25. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.202822

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Evolution of anti-HER2 therapy in advanced HER2+ breast cancer or “why is trastuzumab still a key player?”. A review

Katerina S. Grechukhina✉, Margarita V. Sukhova, Elena M. Kolyago, Daria A. Filonenko, Liudmila G. Zhukova
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The use of anti-HER2 therapy has dramatically changed the prognosis of patients with HER2+ breast cancer both in the early and advanced stages. New options that demonstrate the effectiveness of treatment of patients with HER2+ breast cancer can significantly increase the median progression-free survival and the overall frequency of objective response, the duration of this response. Some of them are still approved only in the first-line treatment of the metastatic form, either neo- or adjuvant regimens (for example, pertuzumab). At the same time, the antitumor conjugates being created, such as T-DM1 or T-DXd, have a common link in their structure – the monoclonal base antibody trastuzumab. Despite all the success of this class of drugs, progression occurs at a certain stage in these patients, and it is trastuzumab in combination with various chemotherapeutic regimens and/or drugs of other classes that remains the standard of late-line therapy and ensures the prolongation of patients' lives.

Keywords: breast cancer, HER2+ subtype, anti-HER2 therapy, antitumor conjugates, trastuzumab

For citation: Grechukhina KS, Sukhova MV, Kolyago EM, Filonenko DA, Zhukova LG. Evolution of anti-HER2 therapy in advanced HER2+ breast cancer or “why is trastuzumab still a key player?”. A review. Journal of Modern Oncology. 2025;27(1):19–25. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.202822

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гречухина Катерина Сергеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com

Сухова Маргарита Витальевна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Коляго Елена Максимовна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием №3 Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

✉ **Katerina S. Grechukhina** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Margarita V. Sukhova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0004-7119-0160

Elena M. Kolyago – Department Head, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0008-3295-8236

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Трастузумаб – препарат, который изменил все

Ген эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor 2 – HER2), известный как Her-2/neu или c-erbB-2, впервые открыт в 1984 г. [1]. Он локализуется на 21-м сегменте длинного плеча хромосомы 17 и кодирует белок рецептора трансмембранной рецепторной тирозинкиназы, который относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR); рис. 1 [2]. Семейство приведенных рецепторов – неотъемлемый участник как межклеточного, так и клеточно-стромального взаимодействия, обеспечивающий активацию сигнального каскада и приводящий к активации транскрипции ряда генов, ответственных за пролиферацию опухолевых клеток [3].

Для активации рецептора необходимы 3 составляющие: сам рецептор, лиганд к нему, партнер для димеризации [5]. После того как лиганд связывается с рецептором, последний взаимодействует с другим рецептором идентичного или сходного строения, т.е. димеризуется, что запускает процесс фосфорилирования ниже по сигнальному каскаду. Для HER-2 описаны процессы димеризации с рецепторами из того же семейства. Известно, что гетеродимеры HER2 более стабильны и являются более «мощными» в сравнении с рецепторными комбинациями без HER2 [1, 6].

Амплификация гена *HER2* и/или гиперэкспрессия белка характерна для 15–20% всех случаев инвазивного рака молочной железы (PMЖ) [7]. общепринятым стандартом является первичная диагностика при помощи иммуногистохимического метода: безоговорочно HER2-положительным (HER2+) считают окрашивание «3+», а HER2-негативным – «1+» или «0». Для результатов «2+» требуется применение метода гибридизации *in situ*, который позволяет определить амплификацию гена *HER2*, что ставит точку в вопросе о HER2+ характере опухоли [8]. В 2023 г. стали также выделять новый подтип – HER2-low (или слабopоложительный): при «1+» при иммуногистохимии или «2+» и отрицательном методе гибридизации *in situ*. Правильное определение HER2-статуса

является крайне важным для выбора последующей тактики лечения пациенток как на ранней, так и на распространенных стадиях PMЖ.

Долгое время HER2+ подтип PMЖ считали одним из самых агрессивных вариантов: гиперэкспрессия *HER2* определяет резистентность опухоли к стандартным цитостатикам и характеризуется высоким потенциалом к метастазированию. Появление таргетной терапии, блокирующей активность *HER2* (анти-HER2 терапии), первопроходцем которой стал трастузумаб, не только позволило перевернуть представление о лечении данного подтипа PMЖ, но и коренным образом изменило прогноз пациенток, сделав его значимо более благоприятным [7, 9]. Трастузумаб – моноклональное антитело (МА), которое связывается с внеклеточным доменом HER2-рецептора, ингибируя дальнейшую активацию сигнального пути (СП) и запуская антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, а также антитело-зависимый клеточный фагоцитоз [10–12].

Наибольший вклад в изменение прогноза HER2+ PMЖ трастузумаб внес при его адъювантном применении. Так, исследования HERA, BCIRG 006, NCCTG N9831 и NSABP B-31 продемонстрировали беспрецедентный выигрыш как в безрецидивной, так и в общей выживаемости (ОВ). Снижение относительного риска смерти достигло 30%, а риска рецидива – 50% (табл. 1), что позволило трастузумабу с 2006 г. прочно войти в клинические рекомендации лечения раннего HER2+ PMЖ [13–15].

Все ключевые исследования по адъювантной терапии раннего HER2+ PMЖ имеют длительный период наблюдения (минимальная медиана наблюдения – около 8,5 года). За время наблюдения за пациентками, получившими трастузумаб в адъювантном режиме, отмечено, что в течение первых 3 лет рецидив заболевания возникает только у 13%, а к 10-летнему рубежу данный показатель достигает 25% [14, 17, 18], тем не менее более 2/3 больных пережили 10-летний рубеж наблюдения.

Успех адъювантной терапии неизбежно привел к внедрению трастузумаба в качестве обязательной опции для терапии

Рис. 1. HER2 сигнальный путь [4].
Fig. 1. HER2 signaling pathway [4].

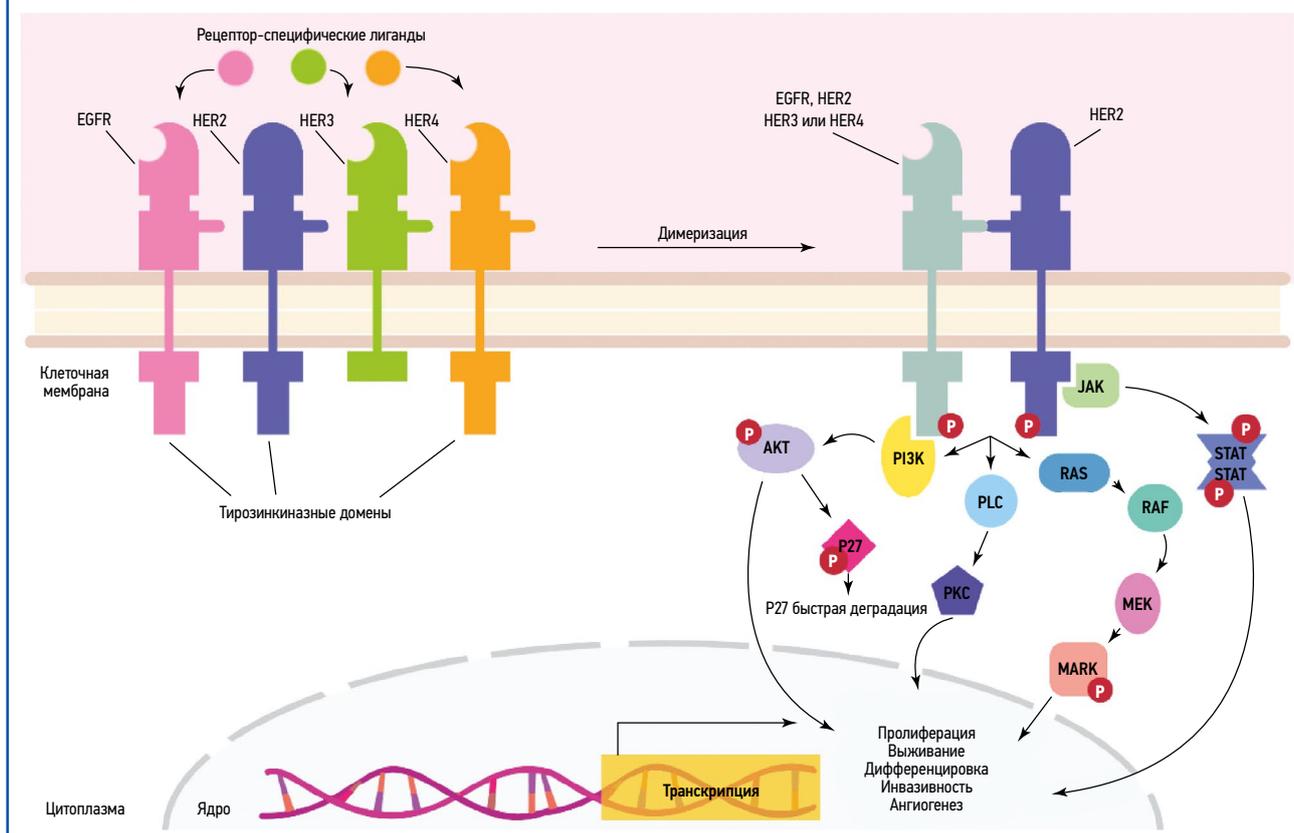


Таблица 1. Результаты ключевых исследований по адьювантной терапии раннего HER2+ РМЖ [13–16]
Table 1. Results of key studies on adjuvant therapy of early HER2+ breast cancer (BC) [13–16]

Исследование	n	Режим адьювантной терапии	Медиана наблюдения	Безрецидивная выживаемость			ОВ		
				ОР	абсолютная разница	p	ОР	абсолютная разница	p
HERA	3401	ХТ->H vs ХТ	11,0	0,76	6,8	0,0001	0,74	6,5	<0,0001
NCCTG N9831/NSABP B-31	4046	AC->T vs AC->T+H	8,4	0,60	11,0	<0,0001	0,63	9,0	<0,0001
BCIRG 006	3222	AC->T+H vs AC->T	10,0	0,72	6,7	<0,0001	0,63	7,2	<0,0001
		TCH vs AC->T		0,77	5,1	0,0011	0,76	4,6	0,0075

Примечание: AC – доксорубин + циклофосфамид, H – трастузумаб, TCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб, T – таксан, ХТ – химиотерапия.

метастатической формы HER2+ РМЖ (мРМЖ) [19]. Его добавление позволило увеличить частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ пациенток [20]. В метаанализе, который включал 1497 больных HER2+ мРМЖ, трастузумаб в терапии 1-й линии продемонстрировал увеличение медианы ОВ с 5 до 8 мес по сравнению с химиотерапией (ХТ), снизив относительный риск прогрессирования или смерти на 18% (отношение рисков – ОР 0,82, 95% доверительный интервал – ДИ 0,71–0,94) [21].

Позднее к трастузумабу добавился второй анти-HER2 препарат – пертузумаб, который блокирует димеризацию HER2 с другими HER-рецепторами. В исследовании CLEOPATRA комбинация трастузумаба, пертузумаба и доцетаксела продемонстрировала значимую эффективность в терапии 1-й линии HER2+ мРМЖ. Всего включены 808 больных, которые ранее не получали лечение по поводу HER2+ мРМЖ. Пациентки рандомизированы в 2 рукава: либо в группу терапии трастузумабом и доцетакселом, либо к комбинации дополнительно добавляли пертузумаб. Двойная блокада привела к снижению относительного риска прогрессирования на 38% при увеличении медианы ВБП (мВБП) на 6 мес: 18,5 мес vs 12,4 мес; *p*<0,001 [22–24]. Медиана ОВ (мОВ) составила 57,1 мес против 40,8 мес (*p*<0,001), при этом на 8-летнем рубеже выживаемость составила 37 и 23% в группах двойной и одинарной блокады соответственно. Профиль безопасности между группами был абсолютно сопоставим.

Еще одной опцией, доступной для постменопаузальных пациенток с люминальным HER2+ мРМЖ, стала комбинация «двойной» анти-HER блокады и эндокринотерапии ингибиторами ароматазы. Так, в исследовании PERTAIN продемонстрировано увеличение мВБП с 15,8 до 18,9 мес (ОР 0,65, 95% ДИ 0,48–0,89). На основании полученных результатов данная опция стала возможна для менопаузальных пациенток с медленно прогрессирующим заболеванием и небольшой опухолевой нагрузкой [25].

Несмотря на бесспорный успех, который продемонстрирован в перечисленных исследованиях, стоит отметить, что добавление пертузумаба достоверно изучено и одобрено только при применении в терапии 1-й линии HER2+ мРМЖ и не может быть рутинно рекомендовано в последующих режимах лечения.

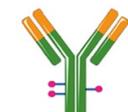
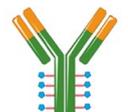
Еще одним препаратом, широко используемым в терапии HER2+ мРМЖ, стала так называемая малая молекула – лапатиниб, который в комбинации с капецитабином длительное время являлся стандартом терапии 2-й линии. Последующая эволюция тирозинкиназных ингибиторов интрацеллюлярного домена рецептора HER2 в лечении HER2+ мРМЖ привела к появлению более современных (селективных или, наоборот, пан-HER) ингибиторов, например нератиниба (в исследованиях NEfERT-T и NALA), тукатиниба (HER2CLIMB) и т.п. [26–28].

От трастузумаба к его конъюгатам

Успех трастузумаба привел к разработке нового класса препаратов – конъюгатов, строение которых основано на идее присоединения препарата-цитостатика через линкер к МА, которое позволяет избирательно воздействовать на HER2+ опухолевые клетки РМЖ [29].

Самым первым конъюгатом стал трастузумаб эмтанзин, известный как T-DM1. «Т» представляет собой классическое

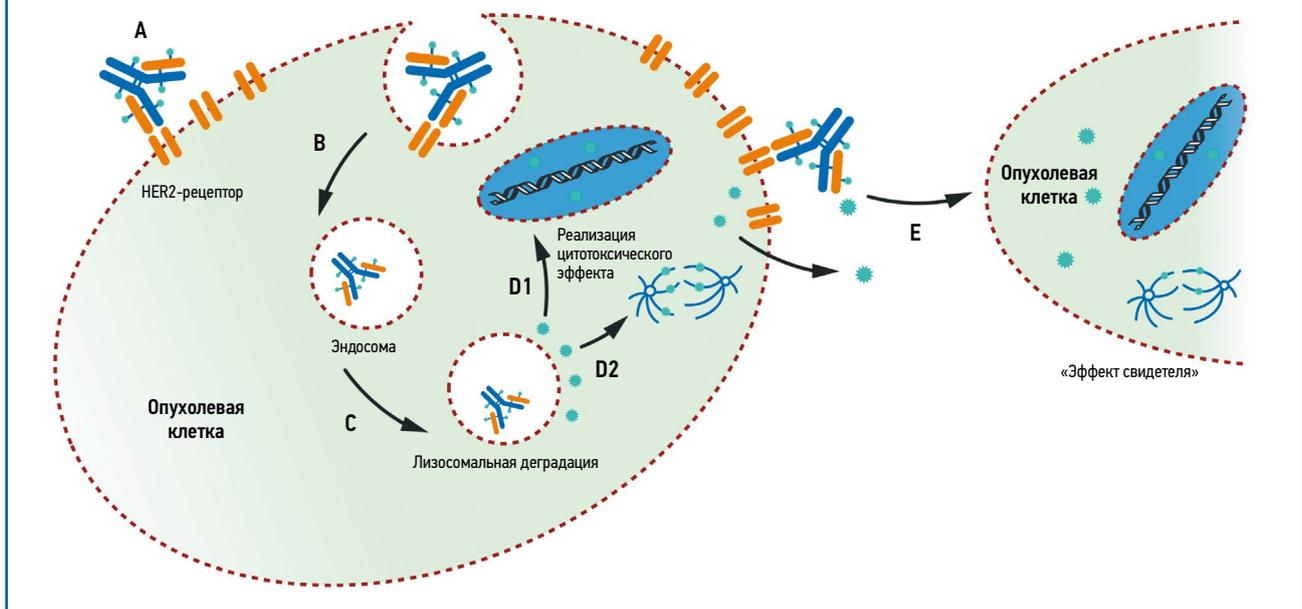
Таблица 2. Строение опухолевых конъюгатов трастузумаба эмтанзина (T-DM1) и трастузумаба дерукстекана (T-DXd) [30]
Table 2. The structure of trastuzumab emtansine (T-DM1) tumor conjugates and trastuzumab deruxtecan (T-DXd) [30]

	T-DM1	T-DXd
		
МА	Трастузумаб	Трастузумаб
Тип МА	Гуманизированное IgG1	Гуманизированное IgG1
Таргетируемый антиген	HER2	HER2
Цитостатик	Эмтанзин	Дерукстекан
Проницаемость цитостатика через мембрану	Низкая	Высокая
«Эффект свидетеля»	Нет	Да
Тип линкера	Нерасщепляемый	Расщепляемый
Препарат-антитело	3,5:1	8:1
Экскреция	Билиарная	Билиарная

МА – трастузумаб, который позволяет молекуле препарата связаться с внеклеточным доменом рецептора HER2 (табл. 2), DM-1 – метаболит, обладающий цитотоксическим эффектом путем ингибирования полимеризации микротрубочек, что приводит к гибели опухолевых клеток (рис. 2).

В регистрационное для T-DM1 исследование EMILIA включены 978 пациенток с HER2+ мРМЖ, которые ранее уже получали комбинацию трастузумаба и таксанов [32]. Их распределяли либо в группу T-DM1, либо в группу лапатиниба и капецитабина. На тот момент «экспериментальная» терапия привела к увеличению мВБП с 6 до 10 мес (ОР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,77) и мОВ с 25 до 31 мес (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,85). При этом достоверное преимущество в ОВ сохранялось несмотря на то, что дизайн исследования предусматривал кроссовер при прогрессировании пациенток из контрольной группы (лапатиниб + капецитабин) [33]. Применение T-DM1 позволило увеличить и ЧОО (44% vs 31%), что является особенно важным для такой «быстропрогрессирующей» болезни, как HER2+ мРМЖ. Соответственно, после публикации результатов исследования EMILIA T-DM1 стал новым стандартом терапии HER2+ мРМЖ в терапии 2-й линии. Важно отметить, что дизайн исследования EMILIA закладывали до публикации результатов исследования CLEOPATRA, в связи с чем было невозможно оценить эффективность T-DM1 при прогрессировании после «двойной блокады». Значимо позже опубликованы данные итальянского ретроспективного исследования, в котором около 1/3 женщины, получавших в терапии 1-й линии двойную анти-HER2 блокаду (трастузумаб +

Рис. 2. Механизм действия противоопухолевого конъюгата: А – связывание антитела с внеклеточным доменом HER2-рецептора, В – формирование эндосомы, С – лизосомальная деградация эндосомы, высвобождение препарата в цитоплазму, D – реализация цитотоксического эффекта [31].
Fig. 2. Mechanism of action of the anti-tumor conjugate: A – binding of the antibody to the extracellular domain of the HER2 receptor; B – formation of the endosome; C – lysosomal degradation of the endosome, release of the drug into the cytoplasm; D – implementation of the cytotoxic effect [31].



пертузумаб) и ХТ, сохраняли противоопухолевый ответ на Т-DM1 в течение не менее чем 6 мес [34].

Биология HER2+ РМЖ предполагает развитие последовательной резистентности к различным препаратам, в том числе к Т-DM1. В попытке преодолеть резистентность разработан новый конъюгат Т-DXd – трастузумаб дерукстекал, который представляет собой антитело, связанное с ингибитором топоизомеразы I (см. табл. 2) [35]. Особенность данного конъюгата заключается в реализации «эффекта свидетеля», который позволяет воздействовать на опухолевые клетки без гиперэкспрессии HER2-рецептора и, соответственно, учитывает гетерогенность опухоли. Одним из исследований цикла DESTINY стало DESTINY Breast-01 (DB-01), которое оценивало эффективность Т-DXd у предлеченных пациенток с HER2+ мРМЖ, в том числе к Т-DM1 [35]. В качестве первичной конечной точки в нем выбрана ЧОО, которая достигла 60,9% при длительном противоопухолевом ответе. Так, мВБП составила 16,4 мес, что стало беспрецедентным показателем для предлеченной когорты пациенток. Преимущество наблюдали во всех подгруппах, включая больных, получивших ранее терапию пертузумабом. Результаты первого исследования подтверждены в DB-02, дизайн которого был очень схожим [36]. При медиане наблюдения 20 мес мВБП в группе пациенток, получивших Т-DXd, составила 17,8 мес vs 6,9 мес в группе терапии по выбору врача (ОР 0,36, 95% ДИ 0,28–0,45; $p < 0,00001$), превысив таковую в DB-01. Преимущество также экстраполировалось в увеличении ОВ: 39,3 мес vs 26,2 мес (ОР 0,66, 95% ДИ 0,50–0,86; $p < 0,0021$).

Успех, достигнутый в исследованиях DB-01 и DB-02, привел к инициации DESTINY Breast-03, которое изменило стандарт терапии 2-й линии, продемонстрировав уверенное преимущество Т-DXd над Т-DM1 [37]. Преимущество в мВБП составило 22 мес: 28,8 мес vs 6,8 мес (ОР 0,33, 95% ДИ 0,26–0,43; $p < 0,0001$).

Современная наука продолжает разработку и изучение новых конъюгатов, однако подавляющее большинство из них построены на основе одного и того же МА, позволяющего «распознать» HER2+ опухолевые клетки, – трастузумаба [38].

Трастузумаб – все еще краеугольный камень в лечении HER2+ мРМЖ

Несмотря на появление новых препаратов и связанные с ним успехи клинической онкологии, следует отдавать себе отчет в том, что цифры мВБП отражают необходимость выбора

последующей линии терапии для пациенток в сохранном соматическом статусе. Основным способом продления жизни больных и поддержания ее качества является продолжение анти-HER2 терапии в сочетании с различными цитостатиками, в связи с чем поиск новых комбинаций и режимов по-прежнему является актуальной проблемой [39–41]. Идею продолжения блокады HER2 после прогрессирования изучали в нескольких исследованиях. Например, небольшое немецкое исследование продемонстрировало преимуществами в увеличении мОВ на 8 мес по сравнению с пациентками, которым после прогрессирования прервали терапию трастузумабом: мОВ составила 22,1 и 14,9 мес соответственно (ОР 0,64; $p = 0,00021$) [42].

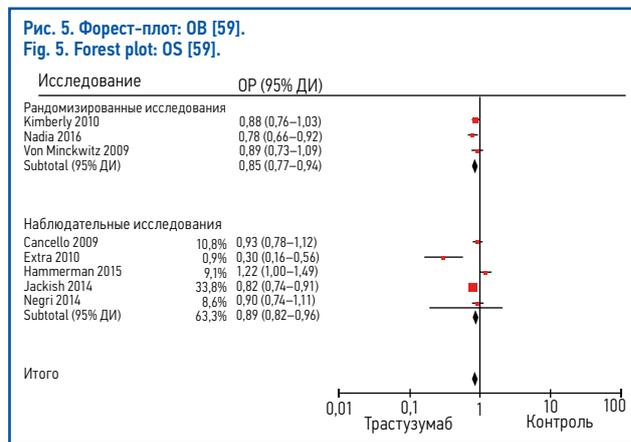
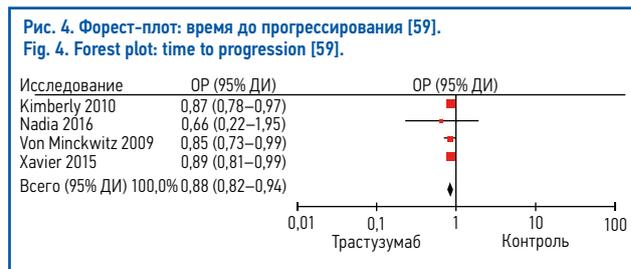
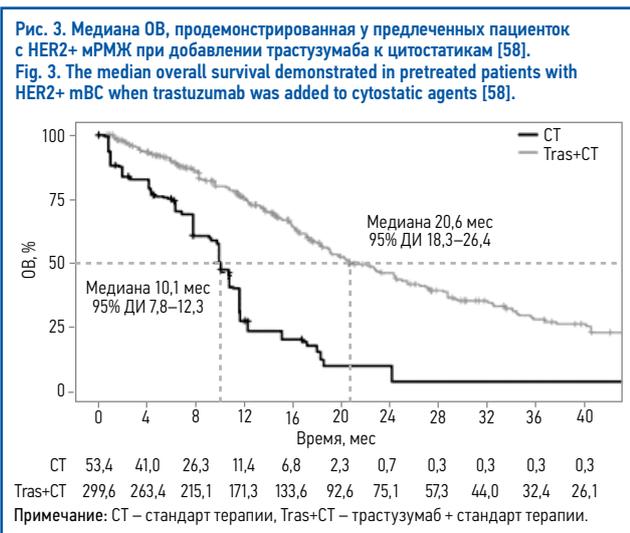
В актуальных рекомендациях NCCN, ESMO, а также в рекомендациях Российского общества клинических онкологов RUSSCO по-прежнему отражены опции последовательного использования комбинации трастузумаба с химиопрепаратами: гемцитабином, карбоплатином, эрибулином, капецитабином и т.д. [43–45]. Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований (КИ), среди опубликованных данных встречаются работы, оценивающие эффективность комбинации трастузумаба и других ХТ-препаратов (табл. 3). По данным некоторых КИ, в том числе и ретроспективных, добавление трастузумаба к ХТ у предлеченных пациенток позволяет увеличить мВБП до 5–10 мес, при этом достигая ЧОО у 20–76% больных.

Проведено ретроспективное исследование реальной клинической практики, в котором приняли участие 3068 пациенток из нескольких центров, задача которого – описать текущие подходы к лечению HER2+ мРМЖ и факторы, которые могут влиять на выбор режима терапии 1 и 2-й линий. Оказалось, что при выборе терапии 1 и 2-й линий наиболее важными являлись возраст ≤ 75 лет, соматический статус ECOG ≤ 2 и отсутствие метастазов в головном мозге. Дополнительно авторы отметили, что из всех оцененных случаев только 90% начали терапию 1-й линии, из которых в последующем 2-ю линию получили только 55%, а 3-ю – 58% пациенток 2-й линии [57].

Дополнительно эффективность трастузумаба у предлеченных пациенток подтвердило также и ретроспективное наблюдательное исследование, завершённое в 2018 г. [58]. Авторы сравнили выживаемость пациенток, которым проводили терапию без трастузумаба и с ним. Оказалось, что добавление анти-HER2 терапии позволяет удвоить мОВ: 20,6 мес (95% ДИ

Таблица 3. Клинические исследования эффективности trastuzumab в сочетании с различными цитостатиками у пациенток с предлеченным HER2+ мРМЖ
Table 3. Clinical studies of the efficacy of trastuzumab in combination with various cytostatic agents in patients with pre-treated HER2+ mBC

Исследование	Режим	Линия терапии	мОВ, мес	мВБП, мес	ЧОО, %	n
<i>С ~2008 г. (после широкого внедрения лапатиниба) до 2012 г.</i>						
R. Bartsch и соавт. [46]	Трастузумаб + капецитабин	3–4-я	24	8	20	40
A. Fabi и соавт. [47]	Трастузумаб + винорелбин / таксан	2–3-я	Не оценивали	Для терапии 2-й линии – 6,7	Для терапии 2-й линии – 20	16
G. von Minckwitz и соавт. [40]	Трастузумаб + капецитабин	2-я	25,5	8,2	48,1	78
O'Shaughnessy и соавт. [48]	Трастузумаб + гемцитабин	2–3-я	14,7	5,8	40	64
T. Osako и соавт. [49]	Трастузумаб + капецитабин	3-я	Не оценивали	5,4	16	49
Y. Lee и соавт. [50]	Винорелбин + трастузумаб	3-я	12,4	6,8	30,3	33
R. Bartsch и соавт. [51]	Трастузумаб + гемцитабин	2–3-я	17	3	19,2 (в терапии 3+ линий – 11,1)	29
<i>С 2012 г. (после широкого внедрения пертузумаба) и до 2014 г.</i>						
V. Di Lauro и соавт. [52]	Трастузумаб + гемцитабин	3–5-я	20	8	47	41
M. John и соавт. [53]	Трастузумаб + паклитаксел	2–3-я	22	9,4	76	121
<i>С 2014 г. (после широкого внедрения T-DM1) и до 2022 г.</i>						
Y. Li и соавт. [54]	Трастузумаб + лапатиниб + капецитабин/винорелбин	~2–3-я	Не оценивалась	10,2	30,9	252
E. Luttrino и соавт. [55]	Эрибулин + трастузумаб	~3-я	8	5,4	41,7	24
D. Uncu и соавт. [56]	Трастузумаб + винорелбин/паклитаксел/карбоплатин	3-я	10	5	29	54



18,3–26,4) vs 10,1 мес (95% ДИ 0,16–0,53), ОР 0,29 (95% ДИ 0,16–0,53), что отражено на рис. 3.

У. Nan и соавт. (2019 г.) опубликовали метаанализ, в котором изучен вклад трастузумаба у предлеченных пациенток с HER2+ мРМЖ. Проанализированы данные 4 рандомизированных КИ и 6 когортных исследований, в которые включены 2409 больных [59]. Показано, что продолжение трастузумаба позволило значимо продлить время до прогрессирования (ОР 0,88, 95% ДИ 0,82–0,94; $p=0,000$; рис. 4) и ОВ (ОР 0,87, 95% ДИ 0,82–0,93; $p=0,000$; рис. 5). Отмечено, что продолжение терапии трастузумабом не приводит к кумулятивному риску кардиологических нежелательных явлений и к повышению риска интракраниального прогрессирования.

Поиски путей преодоления резистентности, возникающей при применении трастузумаба, привели к пониманию значения СП PI3K/PTEN в преодолении резистентности к анти-HER2 препаратам [60]. Активация PI3K/PTEN может возникать как в исходе активирующих мутаций в гене PIK3CA, так и в результате полной или частичной потери функции онкосупрессора PTEN [61]. С учетом вовлечения протеинкиназы mTOR в СП предприняты небезуспешные попытки применения таргетных препаратов в комбинации с трастузумабом

и ХТ. Так, в исследовании BOLERO-3 рассматривали эффективность добавления эверолимуса к трастузумабу и винорелбину при лечении пациенток, резистентных к действию трастузумаба. Продemonстрировано умеренное, но статически значимое увеличение мВБП с 5,78 до 7,0 мес (ОР 0,78, 95% ДИ 0,65–0,95; $p=0,0067$) при отсутствии значимого влияния на мОВ [62]. Результаты данного исследования опубликованы задолго до появления T-DXd, в связи с чем мОВ в BOLERO-3 выглядит несколько скромнее ранее приведенных данных.

В настоящее время проходит большое количество исследований, посвященных изучению эффективности комбинации трастузумаба с различными классами препаратов: ингибиторами контрольных точек иммунитета, ингибиторами CDK4/6 и т.д. [63, 64].

Помимо комбинаций в отдельных случаях применяют особые пути введения трастузумаба. Например, при лептоменингеальном метастазировании успешно изучали интратекальное применение. В небольшом исследовании II фазы рассматривали эффективность ежедневного интратекального введения 150 мг трастузумаба [65]. Уже через 8 нед у 74% пациенток отмечен регресс неврологической симптоматики. В данном исследовании мВБП составила 5,9 мес, а мОВ – 7,9 мес.

Биосимиляры – «двойняшки» или «близнецы»?

Важная роль трастузумаба в лечении HER2+ РМЖ, все возрастающие потребности в данном препарате неизбежно привели к появлению биосимиляров трастузумаба. Биосимиляр не является синонимом термину «генерик», а представляет собой биофармацевтический биологический продукт, который должен иметь идентичную оригинальному препарату структуру, функциональные особенности и клиническую эффективность [66, 67]. Использование биосимиляров позволяет применять препарат в более широком спектре ХТ-режимов, а также снижает так называемую финансовую токсичность терапии. Для трастузумаба изучено по меньшей мере 5 различных биосимиляров, которые рассмотрены в одном из исследований [68]. На территории Российской Федерации также производится и с успехом применяется биосимиляр трастузумаба.

Заключение

Таким образом, первый анти-HER2 препарат – трастузумаб – остается краеугольным камнем в лечении пациенток с HER2+ РМЖ. Новые опции, которые постепенно внедряют в рутинную практику онколога, позволяют значимо увеличить мВБП и мОВ, ЧОО, длительность данного ответа. Тем не менее некоторые из них по-прежнему одобрены только

в терапии 1-й линии метастатической формы либо нео- или адьювантном режимах, например пертузумаб. В то же время создаваемые противоопухолевые конъюгаты, такие как Т-DM1 или Т-DXd, имеют в своем строении общее звено – базовое МА трастузумаб. Несмотря на весь успех рассматриваемого класса препаратов, на определенном этапе у пациенток наступает прогрессирование, и именно трастузумаб в комбинации с различными ХТ-режимами и/или препаратами других классов остается стандартом поздних линий терапии и обеспечивает продление жизни больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet*. 2020;395(10229):1078-88. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30164-1
- Cho HS, Mason K, Ramyar KX, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003;421(6924):756-60. DOI:10.1038/nature01392
- Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 2001;12(Suppl. 1):S3-8. DOI:10.1093/annonc/12.suppl_1.s3
- Najjar MK, Manore SG, Regua AT, Lo HW. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13(11). DOI:10.3390/genes13112065
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-37. DOI:10.1038/35052073
- Van Cutsem E, Bang YJ, Feng Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-84. DOI:10.1007/s10120-014-0402-y
- Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol*. 2012;2:62. DOI:10.3389/fonc.2012.00062
- Ravdin P. The use of HER2 testing in the management of breast cancer. *Semin Oncol*. 2000;27(5 Suppl. 9):33-42.
- Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(2):273-82. DOI:10.1093/annonc/mds328
- Shi Y, Fan X, Deng H, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol*. 2015;194(9):4379-86. DOI:10.4049/jimmunol.1402891
- Junttila TT, Akita RW, Parsons K, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*. 2009;15(5):429-40. DOI:10.1016/j.ccr.2009.03.020
- Park S, Jiang Z, Mortenson ED, et al. The therapeutic effect of anti-HER2/neu antibody depends on both innate and adaptive immunity. *Cancer Cell*. 2010;18(2):160-70. DOI:10.1016/j.ccr.2010.06.014
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52. DOI:10.1200/JCO.2014.55.5730
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Abstract S5-04: 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(Suppl.4):S5-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(3):46-56 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(3):46-56 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 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
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83. DOI:10.1056/NEJMoa0910383
- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):737-44. DOI:10.1200/JCO.1996.14.3.737
- Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD006242. DOI:10.1002/14651858.CD006242.pub2
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. 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):4265-74. DOI:10.1200/JCO.2005.04.173
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34. DOI:10.1056/NEJMoa1413513
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-19. DOI:10.1056/NEJMoa113216
- Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519-30. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30863-0
- Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally

- Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2826-35. DOI:10.1200/JCO.2017.76.7863
26. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138-49. DOI:10.1200/JCO.20.00147
 27. Awada A, Colomer R, Inoue K, et al. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NERF-T Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1557-64. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0237
 28. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609. DOI:10.1056/NEJMoa1914609
 29. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128(2):347-56. DOI:10.1007/s10549-010-1090-x
 30. Nader-Marta G, Molinelli C, Debien V, et al. Antibody-drug conjugates: the evolving field of targeted chemotherapy for breast cancer treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231183679. DOI:10.1177/17588359231183679
 31. Escrivá-de-Romaní S, Saura C. The change of paradigm in the treatment of HER2-positive breast cancer with the development of new generation antibody-drug conjugates. *Cancer Drug Resist*. 2023;6(1):45-58. DOI:10.20517/cdr.2022.52
 32. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91. DOI:10.1056/NEJMoa1209124
 33. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. 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):732-42. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30312-1
 34. Conte B, Fabi A, Poggio F, et al. T-DM1 Efficacy in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer Progressing After a Taxane Plus Pertuzumab and Trastuzumab: An Italian Multicenter Observational Study. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(2):e181-7. DOI:10.1016/j.clbc.2019.09.001
 35. Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1512-22. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30604-6
 36. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21. DOI:10.1056/NEJMoa1914510
 37. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105-17. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02420-5
 38. Xia X, Gong C, Zhang Y, Xiong H. The History and Development of HER2 Inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(10). DOI:10.3390/ph16101450
 39. Hamberg P, Bos MM, Braun HJ, et al. Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX trial. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(2):103-13. DOI:10.1016/j.clbc.2011.03.003
 40. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):1999-2006. DOI:10.1200/JCO.2008.19.6618
 41. Essadi I, Benbrahim Z, Kaakoua M, et al. HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Available Treatments and Current Developments. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6). DOI:10.3390/cancers15061738
 42. Jackisch C, Welslau M, Schoenegg W, et al. Impact of trastuzumab treatment beyond disease progression for advanced/metastatic breast cancer on survival – results from a prospective, observational study in Germany. *Breast*. 2014;23(5):603-8. DOI:10.1016/j.breast.2014.06.003
 43. Breast Cancer – Guidelines NCCN 2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Accessed: 17.04.2024.
 44. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13:157-200 [Tiulandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Zlokachestvennye opukholi*. 2023;13:157-200 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-352-1-157-200
 45. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-95. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
 46. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3853-8. DOI:10.1200/JCO.2007.11.9776
 47. Fabi A, Metro G, Ferretti G, et al. Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies. *Breast*. 2008;17(5):499-505. DOI:10.1016/j.breast.2008.03.006
 48. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(2):142-7. DOI:10.3816/cbc.2004.n.019
 49. Osako T, Ito Y, Takahashi S, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in heavily pretreated patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(1):159-64. DOI:10.1007/s00280-007-0586-5
 50. Lee YR, Huh SJ, Lee DH, et al. Phase II Study of Vinorelbine Plus Trastuzumab in HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Pretreated with Anthracyclines and Taxanes. *J Breast Cancer*. 2011;14(2):140-6. DOI:10.4048/jbc.2011.14.2.140
 51. Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP, et al. Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(5):903-10. DOI:10.1007/s00280-008-0682-1
 52. Di Lauro V, Torrisi E, Bidoli E, et al. Trastuzumab and Gemcitabine in Pretreated HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Patients: Retrospective Analysis of Our Series. *J Oncol*. 2012;2012:198412. DOI:10.1155/2012/198412
 53. John M, Hinke A, Stauch M, et al. Weekly paclitaxel plus trastuzumab in metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines – a phase II multipractice study. *BMC Cancer*. 2012;12:165. DOI:10.1186/1471-2407-12-165
 54. Li Y, Gong C, Lu Q, et al. Real-World Data of Triplet Combination of Trastuzumab, Lapatinib, and Chemotherapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Front Oncol*. 2020;10:271. DOI:10.3389/fonc.2020.00271
 55. Lutrino ES, Orlando L, Febbraro A, et al. Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. *Tumori*. 2020;106(4):301-5. DOI:10.1177/0300891619887225
 56. Uncu D, Bayoglu IV, Arslan UY, et al. Trastuzumab-based Retreatment after Lapatinib in Heavily Pretreated HER2 Positive Metastatic Breast Cancer: an Anatolian Society of Medical Oncology Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):4127-31. DOI:10.7314/apjcp.2015.16.9.4127
 57. Colomer R, Hall P, Szkulciecka-Debek M, et al. Real-world treatment in patients with HER2+ metastatic breast cancer: Treatment decisions in HER2+ mBC. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):197-205. DOI:10.1007/s10549-017-4567-z
 58. Sanglier T, Ross R, Shi T, et al. Trastuzumab-based regimens beyond progression: A crucial treatment option for HER2+ advanced/metastatic breast cancer. *Breast*. 2022;66:262-71. DOI:10.1016/j.breast.2022.10.008
 59. Han Y, Wang J, Liu W, et al. Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4699-706. DOI:10.2147/CMAR.S198962
 60. Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(2):140-56. DOI:10.1038/nrd4204
 61. Fu X, Creighton CJ, Biswal NC, et al. Overcoming endocrine resistance due to reduced PTEN levels in estrogen receptor-positive breast cancer by co-targeting mammalian target of rapamycin, protein kinase B, or mitogen-activated protein kinase kinase. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):430. DOI:10.1186/s13058-014-0430-x
 62. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):580-91. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70138-X
 63. Tapia M, Hernando C, Martínez MT, et al. Clinical Impact of New Treatment Strategies for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Resistance to Classical Anti-HER Therapies. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18). DOI:10.3390/cancers15184522
 64. Mercogliano MF, Bruni S, Mauro FL, Schillaci R. Emerging Targeted Therapies for HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7). DOI:10.3390/cancers15071987
 65. Oberkampf F, Gutierrez M, Trabelsi Grati O, et al. Phase II study of intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer with leptomeningeal metastasis. *Neuro Oncol*. 2023;25(2):365-74. DOI:10.1093/neuonc/naoc180
 66. Lemery SJ, Ricci MS, Keegan P, et al. FDA's Approach to Regulating Biosimilars. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1882-5. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1354
 67. O'Callaghan J, Barry SP, Birmingham M, et al. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):1-11. DOI:10.1007/s00228-018-2542-1
 68. Triantafyllidi E, Triantafyllidis JK. Systematic Review on the Use of Biosimilars of Trastuzumab in HER2+ Breast Cancer. *Biomedicines*. 2022;10(8). DOI:10.3390/biomedicines10082045

Статья поступила в редакцию /

The article received: 28.05.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU