

## ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ ГЕНА FCGR2A HIS131ARG КАК МАРКЕР ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТРАСТУЗУМАБУ ПРИ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)

Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Григорьянц К.Э.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

HER2-musbat ko'krak bezi saratoni agressiv klinik kechish bilan tavsiflanadi va trastuzumabning klinik amaliyotga joriy etilishi ushbu bemorlar guruhida davolash natijalarini sezilarli darajada yaxshiladi. Shunga qaramay, terapiyaga klinik javob heterogen bo'lib qolmoqda, bu esa sezuvchanlik va rezistentlikni oldindan bashorat qiluvchi ishonchli farmakogenetik markerlarni aniqlash zaruratini ko'rsatadi. Ushbu tadqiqotda FCGR2A genining His131Arg polimorfizmining HER2-musbat ko'krak bezi saratonida trastuzumab vositasida olib boriladigan terapiya samaradorligining potensial marker sifatidagi roli tahlil qilindi. Eksperimental va klinik ma'lumotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, 131H alleli IgG1 ning Fc-fragmentining FcγRIIIa retseptori bilan bog'lanish affinitetining yuqoriligi bilan bog'liq bo'lib, bu antitana-bog'liq hujayraviy sitotoksiklikning kuchayishiga va in vitro sharoitida o'sma hujayralarining yanada yaqqollizisiga olib keladi. FCGR2A-131H/H genotipi tashuvchilari, shuningdek FCGR3A-158V/F polimorfizmi bilan qulay kombinatsiyalarga ega bemorlar kuchliroq immunjavobni va bir qator tadqiqotlarda trastuzumab terapiyasidan keyin yaxshiroq klinik natijalarni namoyon etishi aniqlangan. Shu bilan birga, yirik klinik sinovlar natijalari bir-biriga zid bo'lib qolmoqda, bu esa mazkur polimorfizmining mustaqil prognostic ahamiyati cheklanganligini va o'smaning molekulyar geterogenligi hamda hamroh rezistentlik mexanizmlarini hisobga olish zarurligini ko'rsatadi. Demak, FCGR2A His131Arg polimorfizmi trastuzumabga sezuvchanlikning biologik jihatdan asoslangan, biroq kontekstga bog'liq marker bo'lib, uning eng katta amaliy ahamiyati genetic va molekulyar-biologic o'sma xususiyatlarini integratsiyalovchi kompleks shaxsiylashtirilgan yondashuv doirasida namoyon bo'ladi.

**Kalit so'zlar:** ko'krak bezi saratoni, HER2, trastuzumab, FCGR2A, His131Arg, Fcγ retseptorlar, antitana-bog'liq hujayraviy sitotoksiklik, farmakogenetika.

Рак молочной железы является одним из самых распространённых видов рака. Одну из наиболее агрессивных форм этого заболевания представляет HER2-позитивный рак молочной железы. Стандартом лечения данной формы патологии считается трастузумаб, моноклональное антитело [3]. На сегодняшний день, несмотря на значительный эффект терапии с

### SUMMARY

HER2-positive breast cancer is characterized by an aggressive clinical course, and the introduction of trastuzumab into clinical practice has significantly improved outcomes in this patient group. Nevertheless, the clinical response to therapy remains heterogeneous, highlighting the need to identify reliable pharmacogenetic markers that predict sensitivity and resistance. In this study, the role of the FCGR2A His131Arg gene polymorphism was analyzed as a potential marker of trastuzumab efficacy in HER2-positive breast cancer. Analysis of experimental and clinical data indicates that the 131H allele is associated with increased binding affinity of the IgG1 Fc fragment to the FcγRIIIa receptor, resulting in enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity and more pronounced tumor cell lysis in vitro. Patients with the FCGR2A-131H/H genotype, as well as those with favorable combinations of the FCGR3A-158V/F polymorphism, demonstrated stronger immune responses and better clinical outcomes following trastuzumab therapy in several studies. At the same time, results from large clinical trials remain conflicting, indicating the limited independent prognostic significance of this polymorphism and the need to consider tumor molecular heterogeneity and concomitant resistance mechanisms. Thus, the FCGR2A His131Arg polymorphism is a biologically plausible but context-dependent marker of trastuzumab sensitivity, with its greatest practical value realized within a comprehensive personalized approach that integrates the genetic and molecular-biological characteristics of the tumor.

**Keywords:** breast cancer, HER2, trastuzumab, FCGR2A, His131Arg, Fcγ receptors, antibody-dependent cellular cytotoxicity, pharmacogenetics.

применением этого препарата, сопротивляемость к трастузумабу развивается довольно часто. В связи с этим весьма актуальным является поиск маркеров, которые помогут заблаговременно спрогнозировать, как пациент ответит на терапию и насколько она будет эффективной [34,43]. Особого внимания заслуживают полиморфизмы генов Fc-гамма-рецепторов,

так как изменения в этих генах могут менять силу связывания с антителами и, следовательно, эффективность цитотоксичности [27,43].

В ряде исследований было продемонстрировано, что полиморфизм His131Arg гена FCGR2A влияет на то, как IgG2 связывается с рецепторами, что, в свою очередь, сказывается на активности иммунного ответа при лечении трастузумабом [3,69]. В доклинических исследованиях было установлено, что мононуклеарные клетки крови у пациентов с генотипами FCGR2A H/H или FCGR3A V/V отвечают на терапию сильнее, что вызывает более выраженную цитотоксичность, опосредованную трастузумабом [34]. Тем самым, подчеркивая важность генетических факторов в подборе терапии и прогнозировании ее эффективности. Shimizu и коллеги в своей работе выявили, что у носителей аллеля FCGR2A-131H/H иммунные реакции с участием нейтрофилов и эозинофилов усиливаются после начала таргетной терапии, чего не наблюдается у других пациентов [33]. Таким образом, изучая работы ряда авторов, необходимо отметить, что связь полиморфизмов FCGR2A и FCGR3A с выживаемостью остаётся спорной, что зависит от масштаба и дизайна исследований и популяций [43].

Одним из распространенных видов рака, является рак молочной железы у женщин. HER2-позитивный рак – это молекулярный подтип рака молочной железы. Эта форма заболевания составляет примерно 15–30 % всех случаев рака груди, и отличается быстрым ростом и заметно худшим прогнозом, если не воздействовать именно на HER2 [34]. Необходимо отметить, что анти-HER2-терапия, в действительности, радикально изменила подход к лечению HER2-позитивного рака молочной железы. В основе современной терапии лежит трастузумаб гуманизированное моноклональное антитело, которое целенаправленно связывается с внеклеточным доменом рецептора HER2. Присоединяясь к нему, трастузумаб препятствует димеризации рецепторов и тем самым ослабляет передачу пролиферативных сигналов по путям PI3K/AKT и MAPK [28,31,41].

Для действия трастузумаба важно, как моноклональные антитела взаимодействуют с Fc-рецепторами на клетках врождённого иммунитета. Это запускает антителозависимую клеточную цитотоксичность, которая во многом и определяет, насколько эффективна терапия в реальных условиях [33]. На доклинических моделях показано, что трастузумаб блокирует HER2-позитивные клетки, но этого эффекта нет у его F(ab')<sub>2</sub>-фрагментов. Очевидно, эффективность препарата в организме связана с увеличением числа перитуморальных лимфо-моноцитов [37]. Поэтому изменения в генах FCGR2A и FCGR3A, которые определяют, как Fc-фрагмент IgG связывается с клетками, сейчас рассматривают как возможные маркеры для прогноза ответа на трастузумаб [43,61].

В клинической практике изучается тот факт, каким образом генетические особенности иммунной

системы влияют на исход терапии. Например, в исследовании CLEOPATRA (трастузумаб + химиотерапия при метастатическом HER2+ раке) пациенты с более «сильными» вариантами Fc-рецепторов демонстрируют лучшие показатели выживаемости и ответа на лечение. Это подчёркивает, что анализ иммуногенетического профиля может в будущем серьёзно повлиять на выбор тактики. В итоге трастузумаб работает не только за счёт прямого ингибирования HER2-сигнализации. Не менее важны ADCC, взаимодействие с Fc-рецепторами, динамика цитокинов и индивидуальные генетические вариации. Полное понимание этих иммунных механизмов ещё впереди, но именно здесь скрыт потенциал для повышения эффективности терапии HER2-позитивного рака молочной железы.

Исследования многих авторов показывают, что мутация H131R в FCGR2A усиливает связывание Fc-области IgG2 с FcγRII-a. Это напоминает, как полиморфизм V158F в FCGR3A влияет на связь с IgG1 и IgG3 [2,42]. Интересно, что аллель 131H связывает IgG1-антигенные комплексы сильнее, чем 131R, что теоретически должно усиливать ADCC-ответ на трастузумаб [34,43].

Тем не менее, результаты клинических исследований о влиянии FCGR2A His131Arg на эффективность трастузумаба очень разные. По результатам некоторых исследований видно, что у пациенток с генотипом H/H выше выживаемость без рецидивов по сравнению с носителями аллеля R [34]. А вот крупные исследования, включая анализы данных N9831 и NSABP B-31, не выявили никакой связи между высокоаффинными аллелями FCGR2A и FCGR3A и выживаемостью без прогрессирования [37,43]. Hurvitz, Norton и их коллеги в отличие от небольших ретроспективных исследований, не выявили связи между полиморфизмами FcγRIIa-131H/R и FcγRIIIa-158V/F и клиническими исходами в большой группе женщин (больше 1000 пациентов) с ранним HER2-позитивным раком молочной железы, получавших трастузумаб после операции. По сути, прогностическая ценность этих полиморфизмов на ранних стадиях заболевания ограничена [34,37].

Связывание Fc-фрагмента трастузумаба с FcγR-рецепторами на эффекторных клетках ключевой механизм, который запускает антителозависимую клеточную цитотоксичность. А аффинность этого взаимодействия зависит от генетических вариантов рецепторов [14,17]. Аллель 131H гена FCGR2A кодирует рецептор, который сильнее связывается с IgG2. Теоретически, это должно усиливать ADCC-ответ на трастузумаб [3,43]. В экспериментах *in vitro* показано, что мононуклеарные клетки периферической крови у носителей генотипов 131H/H и 131R активно лидируют HER2-позитивные клеточные линии BT474 и MCF-7 под действием трастузумаба, и у носителей 131H/H цитотоксический эффект выражен сильнее, чем у носителей 131R [64]. Таким образом,

чтобы точно сказать, насколько эти генетические маркеры важны в клинике, нужны дополнительные исследования.

Важно помнить, что пациенты сильно отличаются друг от друга, да и сопутствующее лечение влияет на выживаемость [12,35]. Результаты разных исследований зачастую расходятся, и это явно говорит о том, что нам нужны крупные выборки, чтобы точно понять роль FcγR [43].

В работе Воого S. и соавт. подробно рассмотрено, как полиморфизмы в генах FCGR2A и FCGR3A связаны с клиническими исходами и эффективностью ADCC *in vitro* у пациенток с HER2-позитивным раком молочной железы, получавших трастузумаб. В исследовании, были выделены периферические мононуклеарные клетки крови у пациенток до начала лечения, затем проводился стандартный цитолитический тест на клеточных линиях SKBR3, MCF-7 и BT474. Эти линии отличались уровнем экспрессии HER2 и чувствительностью к трастузумабу, что позволило оценить, как генотип FCGR2A влияет на эффективность ADCC в зависимости от уровня мишени на опухолевых клетках [3].

Для подсчета натуральных киллеров среди мононуклеарных клеток, используют проточную цитофлуориметрию с антителами к CD3 и CD56 [50]. Для генотипирования FCGR2A (His131Arg) и FCGR3A (Val158Phe), путем выделения ДНК из лейкоцитов, и проводится ПЦР с последующей рестрикцией [3,19]. Для FCGR2A рассматривается фрагмент с заменой G>A в позиции 495, затем, продукт ПЦР инкубируется с рестриктазой, которая режет только аллель 131H. Для FCGR3A применяется пиросеквенирование, чтобы точно узнать аллельное состояние [3]. Часть образцов перепроверяется с помощью аллель-специфических TaqMan-зондов в реальном времени, для исключения ошибки [43].

В своем исследовании, авторы, ADCC оценивали на клеточных линиях SKBR3, BT474 и MCF-7, которые инкубировали с мононуклеарными клетками при разных соотношениях эффекторных и мишеных клеток [3]. В тестах *in vitro* выяснилось, что мононуклеарные клетки от пациенток с генотипом FCGR3A-158 V/V гораздо активнее разрушали HER2-позитивные линии SKBR3 и BT474 в присутствии трастузумаба по сравнению с носителями аллеля 158F. Это хорошо согласуется с тем, что аффинность FcγRIIIa к Fc-фрагменту антитела влияет на эффективность ADCC [26]. При этом даже у носителей аллеля 158F наблюдалась выраженная ADCC против SKBR3 и BT474 при высоком соотношении эффекторных и мишеных клеток (20:1), а против MCF-7 при меньших соотношениях [3].

Если говорить о His131Arg в FCGR2A, то у гомозигот H/H был выше уровень специфического лизиса клеток SKBR3 и MCF-7 в присутствии трастузумаба, чем у гетерозигот H/R и гомозигот R/R. Это подтверждает, что аллель 131H играет ключевую роль,

усиливая связывание FcγRIIIa с Fc-фрагментом трастузумаба и тем самым повышая цитотоксический ответ [3]. При этом степень усиления ADCC зависит не только от генотипа FCGR2A, но и от уровня экспрессии HER2 на опухолевых клетках: самый выраженный эффект был при высокой экспрессии в линиях SKBR3 и BT474 [3,4].

Изученные данные, хорошо ложатся на идею о том, что полиморфизмы в генах FcγR действительно влияют на антитело-опосредованный цитотоксический эффект трастузумаба, а это главный механизм его действия [3,51]. Особенно стоит выделить His131Arg в FCGR2A: этот полиморфизм меняет, насколько эффективно FcγRIIIa связывается с Fc-фрагментом антитела, а значит, насколько хорошо моноциты и макрофаги уничтожают опухолевые клетки [3]. Известно, что резистентность к трастузумабу развивается по-разному. Часто опухолевые клетки начинают использовать обходные сигнальные пути, например, усиливают передачу сигнала через рецептор IGF-1R или объединяют HER2 с другими членами семьи EGFR. Это позволяет им “обходить” блокировку, которую должен обеспечивать трастузумаб [25]. Кроме того, важную роль играют утрата или снижение экспрессии HER2 на поверхности клеток, появление укороченного варианта p95HER2 без домена для связывания с антителом, и нехватка белка PTEN [62].

До сих пор, до конца не известно, как именно трастузумаб взаимодействует с рецептором и почему возникает устойчивость. Недавние работы показывают: препарат не уменьшает фосфорилирование HER2, и это может объяснять, почему у пациентов на монотерапии трастузумабом почти неизбежно развивается резистентность [69].

Внимание специалистов сейчас приковано к генам FCGR2A и FCGR3A. Они кодируют Fcγ-рецепторы, которые отвечают за то, насколько хорошо Fc-фрагмент трастузумаба связывается с клетками иммунной системы и насколько эффективно включается антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) [9,43]. Один из важных вариантов – полиморфизм FCGR2A His131Arg влияет на силу связи между Fc-фрагментом IgG1 и рецепторами естественных киллеров, а значит на мощность ADCC и клинический ответ на проводимую терапию [33,43]. Однонуклеотидные полиморфизмы в генах FCGR могут менять прочность этой связи, а значит и степень цитотоксичности [27].

Интересно отметить, что у носителей аллеля 131H, у которых выше аффинность к Fc-фрагменту IgG1, показатели выживаемости оказываются лучше при HER2-позитивном раке молочной железы [52]. Однако, резистентность - это не только история про Fcγ-рецепторы, тут происходят и молекулярные изменения в самих опухолевых клетках. Утрата HER2, появление усеченного p95HER2, дефицит PTEN, включение обходных путей через IGF-1R, эстрогеновые

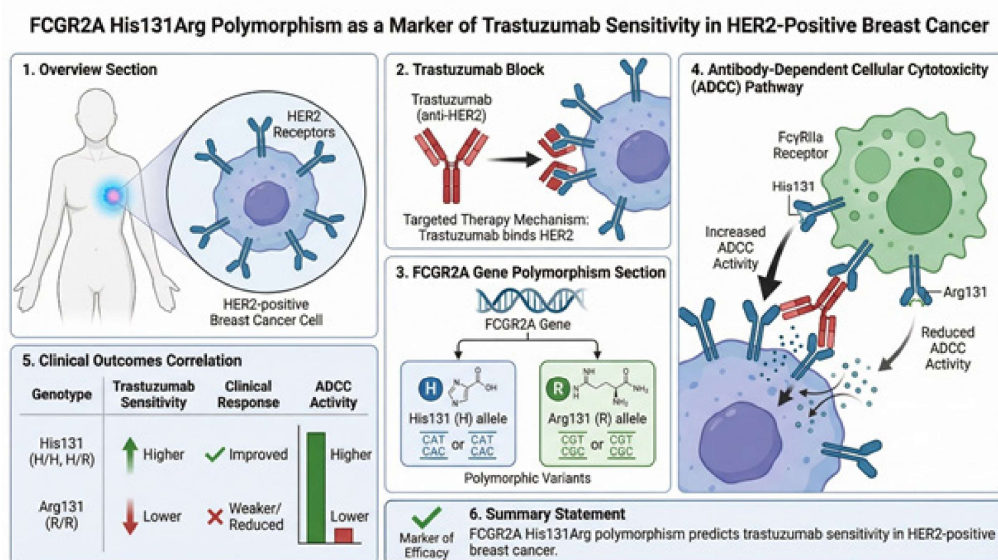
рецепторы, или сигналы от сосудистого эндотелия. Все они способны компенсировать и коррелировать с ослаблением ключевого HER2-сигналинга [54,62].

Человеческий лейкоцитарный антиген G может препятствовать реализации ADCC, связываясь с KIR2DL4 атипичным рецептором семейства KIR на клетках-киллерах. Это ещё один возможный механизм развития резистентности к трастузумабу при HER2-положительном раке молочной железы.

На сегодняшний день активно обсуждается роль интегринов. Экспериментальные исследования показывают, что  $\alpha\beta1$  и  $\alpha\beta4$  интегрины участвуют и в первичной, и в приобретённой устойчивости к трастузумабу [45]. Всё это ещё раз говорит о том, насколько резистентность многофакторна. Дальнейшие исследования явно должны объединять генетические маркеры Fc $\gamma$ -рецепторов с молекулярными особенностями опухоли, чтобы наконец подойти к персонализированным стратегиям лечения [41,43].

Не стоит забывать и о протеолитическом расщеплении IgG1-антител под действием металлопротеиназ опухолевого микроокружения это снижает Fc-опосредованную иммунную функцию и эффективность трастузумаба *in vivo* [15]. Экзосомы переносят трансформирующий фактор роста бета-1 и лиганд PD-L1, что связано с устойчивостью к ADCC и подавлением иммунного ответа на лечение [47].

Необходимо отметить, что подавлять только один нарушенный белок недостаточно. Опухолевые клетки всегда найдут способ активировать запасные пути выживания или модифицировать своё микроокружение при терапии моноклональными антителами [45]. Ингибирование IGF-1R может вернуть чувствительность к терапии [40]. На это же указывают данные о патологической активации пути IGF2/IGF-1R/IRS1 у пациентов с резистентным к трастузумабу раком и тут нарушается обратная связь FOXO3a-miRNA [56]. В резистентных клетках уровень фосфорилированного FOXO3a вырастает из-за транскрипционной репрессии гена PPP3CB в итоге опухолевые клетки выживают и болезнь прогрессирует [62]. Когда в клетке активируется путь PI3K/Akt, например, из-за мутаций в PIK3CA или потери функции PTEN это тоже помогает формировать устойчивость. Клетки выживают даже без HER2-сигналинга [28,31,41]. Ещё один заметный механизм гиперэкспрессия рецептора c-Met. Он часто встречается вместе с HER2 и поддерживает активацию Akt, защищая клетки от действия трастузумаба [45]. Сюда же стоит отнести и HER3, который активно димеризуется с HER2, усиливает рекрут PI3K и тем самым компенсирует терапевтическое ингибирование [55]. В клеточных линиях и опухолях с гиперэкспрессией HER2 также выявили активацию рецептора эритропоэтина это тоже может усиливать устойчивость к таргетной терапии [46].



Когда HER2 объединяется с EGFR, это приводит к активации пути MAPK и downstream-сигналинга, а значит, опухолевые клетки получают ещё один шанс на выживание [10]. EGFR гиперэкспрессирован у 35% случаев HER2-позитивного рака молочной железы и это связано с плохим прогнозом. Избыточная активность рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) встречается у половины пациентов он образует гетеродимеры с HER2, фосфорилирует его и мешает моноклональным антителам эффектив-

но работать [56]. Если у клетки сломана фосфатаза PTEN, трастузумаб не может остановить ее рост PI3K/AKT остаются активными и продолжают передавать сигнал [47]. Ещё один путь к устойчивости активация тирозинкиназы Src. Она играет ключевую роль в устойчивости к трастузумабу, а если точно подавить Akt или Src, опухолевые клетки снова становятся чувствительными [28].

В моделях приобретённой резистентности к лапатинибу заметили, что тирозинкиназа AXL регули-

руется так, что активирует PI3K и позволяет клеткам обходить и лапатиниб, и трастузумаб [46]. Активация Src также мешает PTEN, усиливает PI3K-сигналинг и снижает эффективность таргетной терапии [46].

Существуют и другие механизмы. Например, мутин-4 связывается с внеклеточным доменом HER2 и прячет участок, к которому должен присоединиться трастузумаб [21]. Еще встречается укороченная форма p95HER2 у нее нет внеклеточного домена, нужного для связывания с трастузумабом, но тирозинкиназная активность внутри клетки остается, и сигналы для роста продолжают поступать [1]. Мутации в PIK3CA или инактивация PTEN приводят к тому, что путь PI3K/AKT всегда работает, и клетка выживает независимо от внешних HER2-сигналов [49,65].

Понимание всех этих молекулярных механизмов от альтернативной активации тирозинкиназных рецепторов до сбоев во внутриклеточных сигнальных каскадах критично для создания комбинированных стратегий, которые смогут обойти устойчивость опухолевых клеток к таргетной терапии [22,55].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что полиморфизм гена FCGR2A His131Arg значимый маркер чувствительности к трастузумабу у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы. Аллель 131H обеспечивает более крепкую связь Fc-фрагмента IgG1 с рецептором FcγRIIa и усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность, за счет чего естественные киллеры эффективнее убивают опухолевые клетки [43]. У пациентов с гомозиготным 131H рецидивы случаются реже, чем у носителей 131R, который хуже связывает Fc-домен IgG1 [2,42].

При этом, несмотря на такие данные, результаты клинических исследований пока противоречивы, так что нужны новые проспективные работы, которые учтут и другие молекулярные механизмы устойчивости [43]. Среди этих механизмов активация сигнальных путей IGF-1R/IRS1, гиперэкспрессия MET и EphA2, а также взаимодействие не классического антигена HLA-G с рецептором KIR2DL4. Всё это подавляет активность естественных киллеров и способствует развитию устойчивости к терапии [56,62]. Существуют и другие факторы, которые мешают лечению. Например, если в опухоли теряется белок PTEN или появляется усеченная форма рецептора p95HER2, это тоже приводит к снижению эффективности терапии и тут уже неважно, какой у пациента генотип FCGR2A [62,66].

Таким образом, чтобы реально улучшить таргетную терапию, нужно смотреть шире. Одного только генотипирования FCGR2A не достаточно, необходимо оценивать и другие молекулярно-биологические особенности опухоли, чтобы вовремя заметить или даже предупредить появление устойчивости к трастузумабу.

В случае успешного выявления генетических предикторов ответа на лечение, врачи смогут подбирать терапию более точно для каждого пациента. Это напрямую скажется на клинических результатах, что, в свою очередь, увеличит вероятность благоприятного исхода лечения пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы [43,57].

Интересным остается тот факт - как вместе работают полиморфизмы генов Fcγ-рецепторов и механизмы иммунной эвазии, и как они влияют на эффективность терапии [24,66]. Например, если проанализировать полиморфизм FCGR3A (Val158Phe) вместе с генотипом FCGR2A, можно точнее предсказать, как пойдет лечение. Возможно, это происходит потому, что низкая аффинность FcγRIIIa-158F мешает естественным киллерам и макрофагам разрушать опухолевые клетки, которые уже покрыты антителами [5,30]. А ещё, есть ингибирующий рецептор FcγRIIb, он экспрессируется на иммунных клетках и может замедлять этот процесс, уменьшая силу антителозависимой клеточной цитотоксичности [43].

Полиморфизм FCGR3A-158 V/F тоже рассматривают как потенциальный предиктор. Аллель 158V связывается с IgG1 сильнее и усиливает цитотоксический ответ по сравнению с 158F [5,32]. Современные клинические исследования показывают: если у пациента сразу «благоприятные» генотипы FCGR2A и FCGR3A, это становится независимым предиктивным фактором хорошего ответа на терапию трастузумабом [34].

Всё вышеописанное указывает на будущее анти-HER2-терапии в учёте иммуногенетики, цитокинового фона и микроокружения опухоли. Это открывает путь к более точным комбинациям и новым подходам, где иммунитет станет полноценным союзником в борьбе с HER2-позитивным раком.

Несмотря на революционные изменения, которые принёс трастузумаб, исследования в этом направлении продолжают. Весьма перспективны комбинации с иммуноонкологическими препаратами (пембролизумаб и др.), биспецифическими антителами и CAR-NK/T-клетками, нацеленными на HER2. Генетическое профилирование опухолей и пациента, анализ мутационной нагрузки всё это может помочь выделить тех, кому нужна именно иммунотерапия или усиление ADCC.

Таким образом, иммунитет остаётся ключевым партнёром во взаимодействии трастузумаба. Чем детальнее изучены взаимодействия между иммунной системой, таргетными препаратами, подтипом и микроокружением опухоли тем ближе персонализированная терапия, которая действительно работает для каждого конкретного пациента.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.