

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-2-43-52>

Многофакторный анализ прогностических и предиктивных онкомаркеров у пациентов с трижды негативным раком молочной железы

В.Н. Павлов¹, М.Ф. Урманцев¹, Р.Ф. Гильманова^{1,2,*}, Ю.А. Исмагилова¹, М.Р. Бакеев¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

²Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Гильманова Рита Фларидовна, e-mail: margaritagilmanova@mail.ru

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Урманцев Марат Фаязович — к.м.н., доцент, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0000-0002-4657-6625

Гильманова Рита Фларидовна — к.м.н., кафедра урологии и онкологии, онкологическое отделение, orcid.org/0000-0002-3867-0216

Исмагилова Юлия Альбертовна — студентка 6-го курса, лечебный факультет, orcid.org/0009-0004-0603-7864

Бакеев Марат Радикович — ординатор, кафедра хирургических болезней лечебного факультета, orcid.org/0000-0002-4160-2820

Аннотация

Трижды негативный рак молочной железы (TNBC) представляет собой один из самых агрессивных подтипов рака молочной железы, что связано с отсутствием экспрессии ключевых молекулярных мишеней, таких как рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2. Это существенно ограничивает терапевтические опции и делает химиотерапию основным методом лечения. Высокая частота рецидивов, метастазирования и отсутствие специфичных таргетных терапий делают TNBC серьезной проблемой для онкологов. В данной статье рассматриваются ключевые прогностические и предиктивные маркеры TNBC, такие как мутации в генах *BRCA1/BRCA2*, экспрессия PD-L1, инфильтрация опухоли лимфоцитами (TILs), циркулирующие опухолевые клетки (CTC) и циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA). Эти маркеры играют ключевую роль в прогнозировании исходов и выборе оптимальной терапии. Кроме того, персонализированная медицина, основанная на молекулярном профилировании и поддерживаемая методами искусственного интеллекта (ИИ), представляет собой перспективное направление в лечении TNBC. Применение ИИ позволяет анализировать большие объемы данных и предсказывать клинические исходы с высокой точностью, что позволяет разрабатывать персонализированные стратегии лечения для каждого пациента. Таким образом, данная статья систематизирует и анализирует современные данные о прогностических и предиктивных маркерах TNBC, акцентируя внимание на их клинической значимости и перспективных подходах к персонализированной терапии.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, прогностические маркеры, предиктивные маркеры, персонализированная медицина, молекулярное профилирование, искусственный интеллект, иммунотерапия

Информация о конфликте интересов. Павлов Валентин Николаевич является главным редактором журнала «Креативная хирургия и онкология» и не принимал участия в редакционном рассмотрении и принятии решения о публикации данной статьи. Все авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Гильманова Р.Ф., Исмагилова Ю.А., Бакеев М.Р. Многофакторный анализ прогностических и предиктивных онкомаркеров у пациентов с трижды негативным раком молочной железы. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(2):139–148. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-2-43-52>

Поступила в редакцию: 04.12.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 19.03.2025

Принята к публикации: 02.04.2025

Multifactorial Analysis of Prognostic and Predictive Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer Patients

Valentin N. Pavlov — Dr.
Med. Sci., Prof., Academician
of the Russian Academy of Sci-
ences, Department of Urology
and Oncology, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Marat F. Urmantsev — Cand.
Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart-
ment of Urology and Oncology,
orcid.org/0000-0002-4657-662

Rita F. Gilmanova — Cand.
Sci. (Med.), Department of Urol-
ogy and Oncology, Oncology
Department, orcid.org/0000-0002-3867-0216

Julia A. Ismagilova — 6th
year student, orcid.org/0009-0004-0603-7864

Marat R. Bakeev — Resident,
Department of Surgical
Diseases, Medical Faculty, orcid.org/0000-0002-4160-2820

Valentin N. Pavlov¹, Marat F. Urmantsev¹, Rita F. Gilmanova^{1,2,*}, Julia A. Ismagilova¹, Marat R. Bakeev¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Rita F. Gilmanova, e-mail: margaritagilmanova@mail.ru

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) represents one of the most aggressive subtypes of breast cancer, characterized by the absence of key molecular targets including estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), and HER2. This molecular profile significantly limits treatment modalities, establishing chemotherapy as the definitive treatment. The high rates of recurrences and metastasis, along with the lack of specific targeted therapies, make TNBC a major clinical challenge. This article evaluates critical prognostic and predictive biomarkers of TNBC, including *BRCA1/BRCA2* gene mutations, PD-L1 expression, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), circulating tumor cells (CTCs), and circulating tumor DNA (ctDNA). These markers are pivotal for outcome prediction and treatment optimization. Moreover, a transformative approach to TNBC treatment is represented by personalized medicine based on molecular profiling supported by artificial intelligence (AI). The integration of artificial intelligence (AI) facilitates the analysis of substantial data sets, the accurate prediction of clinical outcomes, and the formulation of customized treatment strategies for individual patients. Thus, this article analyzes current data concerning prognostic and predictive markers of TNBC, with a particular emphasis on their clinical utility and the potential for personalized therapy.

Keywords: triple-negative breast cancer, prognostic and predictive biomarkers, personalized medicine, molecular profiling, artificial intelligence, immunotherapy

Conflict of interest. Valentin N. Pavlov is the editor-in-chief of the journal «Creative Surgery and Oncology» and did not participate in the reviewing and accepting procedure associated with the publication of this paper. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contributions. The authors contributed equally to this article.

For citation: Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Gilmanova R.F., Ismagilova J.A., Bakeev M.R. Multifactorial analysis of prognostic and predictive biomarkers in triple-negative breast cancer patients. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(2):139–148. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-2-43-52>

Received: 04.12.2024

Revised: 19.03.2025

Accepted: 02.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

Трижды негативный рак молочной железы (TNBC) является одним из наиболее агрессивных подтипов рака молочной железы и представляет собой значительную клиническую проблему. Этот подтип характеризуется отсутствием экспрессии трех основных молекулярных маркеров: рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2) [1]. Это исключает возможность использования гормональной терапии и таргетной терапии HER2, что ограничивает терапевтические опции и делает основным методом лечения химиотерапию [2]. Агрессивное течение, высокая частота рецидивов и метастазов, а также отсутствие специфической терапии делают TNBC серьезным вызовом для онкологов [3].

Рак молочной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2020 год было зарегистрировано более 2,3 миллиона новых случаев рака молочной железы, что составляет 11,7% от всех новых онкологических диагнозов. Рак молочной железы занимает первое место по распространенности среди всех злокачественных опухолей у женщин, обгоняя даже рак легких и колоректальный рак [4].

Смертность от рака молочной железы также высока. В 2020 году от этого заболевания умерли около 685 000 женщин. Несмотря на значительные успехи в ранней диагностике и лечении, рак молочной железы остается одной из ведущих причин смерти от рака среди женщин. Заболеваемость раком молочной железы варьирует в зависимости от региона: в развитых странах (например, Северная Америка, Европа, Австралия) показатели заболеваемости выше, чем в развивающихся странах. Однако в развивающихся странах (особенно в Африке и Азии) уровень смертности от рака молочной железы выше из-за недостаточного доступа к медицинской помощи и позднего выявления заболевания [4].

Мировые данные показывают, что TNBC составляет от 10 до 20% всех случаев рака молочной железы [5]. Заболевание чаще встречается у молодых женщин, особенно до 50 лет, и имеет более высокую частоту у пациенток афроамериканского происхождения, а также среди женщин с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. По данным крупных метаанализов, в Северной Америке и Европе TNBC встречается у 15–20% пациентов с раком молочной железы, а в Азии и Африке частота может быть выше, что связано с генетическими и экологическими факторами [6].

В России, по данным национального онкологического регистра, ежегодно регистрируется более 70 000 новых случаев рака молочной железы. Из них 12–15% случаев приходится на трижды негативный подтип. Статистика также показывает, что TNBC чаще диагностируется на поздних стадиях, что связано с более агрессивным течением заболевания и поздним выявлением рака. Рецидивы и метастазы при TNBC развиваются чаще, чем при других подтипах рака молочной железы, и их частота достигает 30–40% у пациенток с поздними стадиями [7, 8].

По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), смертность от рака молочной железы в России в 2020 году составила 21 634 случая, что делает его одной из ведущих причин смерти среди женщин от злокачественных новообразований [9]. Проблема ранней диагностики и специфического лечения TNBC является серьезной проблемой для мирового здравоохранения. TNBC занимает значительную долю в структуре смертности среди всех онкологических заболеваний. Данная патология характеризуется агрессивным клиническим течением, что напрямую отражается на результатах лечения. Определенной перспективой обладают исследования в области скрининга, верификации клинически значимых предикторов и прогнозирования ответа на терапию.

Основной биологической характеристикой TNBC является его гетерогенность, которая выражается в разнообразии молекулярных и клинических проявлений. Этот подтип рака делится на несколько молекулярных подтипов, включая базальноподобный, мезенхимальный и иммуномодулирующий подтипы, каждый из которых имеет разные патогенетические механизмы и потенциально разное реагирование на терапию [1, 10].

TNBC ассоциируется с повышенной частотой рецидивов в течение первых 3–5 лет после постановки диагноза, а также с более коротким временем до метастазирования по сравнению с другими подтипами рака молочной железы [11]. Более того, метастазы чаще поражают внутренние органы, такие как легкие и мозг, что усложняет лечение и ухудшает прогноз [12].

Одной из ключевых проблем TNBC является отсутствие специфичных онкомаркеров, что затрудняет раннюю диагностику и мониторинг. TNBC обычно диагностируется на основании иммуногистохимических тестов, исключающих экспрессию ER, PR и HER2. Однако на сегодняшний день не существует специфических биомаркеров, которые позволили бы точно прогнозировать исход заболевания или эффективность терапии [13, 14].

Стандартное лечение TNBC включает комбинацию химиотерапии и лучевой терапии, однако значительная часть пациенток не отвечает на лечение, и их прогноз остается неблагоприятным [15]. Текущие исследования направлены на поиск новых биомаркеров, которые могли бы улучшить диагностику, прогноз и выбор терапии для пациентов с TNBC [16].

Цель данной обзорной статьи — систематизировать и проанализировать современные данные о прогностических и предиктивных онкомаркерах для пациенток с трижды негативным раком молочной железы. Основное внимание уделено их клинической значимости для прогнозирования исходов и выбора эффективной терапии.

Патогенез и молекулярные особенности TNBC

TNBC является одним из самых агрессивных подтипов рака молочной железы, что связано с его биологическими особенностями и отсутствием терапевтических мишеней, таких как ER, PR и HER2. Из-за отсутствия

этих маркеров TNBC не поддается стандартным методам гормональной и таргетной терапии, направленным на гормональные или HER2-зависимые опухоли, что значительно ограничивает терапевтические возможности и ухудшает прогноз пациенток.

Канцерогенез TNBC характеризуется консолидацией множества генетических, эпигенетических и иммунных механизмов, что определяет трудности при выборе таргетных мишеней с целью специфического лечения [17]. Особенности пула опухолевых клеток TNBC, включающие в себя генетическую и иммунологическую неоднородность, определяют развитие неопластического процесса. Высокий метастатический потенциал, инвазивность, склонность к перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии достаточно полно характеризуют TNBC как одну из самых агрессивных солидных опухолей [18]. Проводится много исследований, изучающих закономерности между генетическими, гистологическими и иммунологическими параметрами TNBC в совокупности с динамикой развития заболевания и ответом организма.

Трижды негативный рак молочной железы представляет собой не однородную группу опухолей, а множество подтипов с различными молекулярными и клиническими характеристиками. Молекулярная гетерогенность TNBC была впервые подробно описана в 2011 году в исследовании Lehmann и коллег, где было предложено выделять несколько подтипов опухоли на основе их молекулярного профиля [10]. Эти подтипы включают: Базальноподобный подтип (Basal-like TNBC). Он наиболее распространен среди пациенток с TNBC и составляет 70–80% всех случаев [19, 20]. Базальноподобные опухоли характеризуются высокой экспрессией генов, связанных с базальными клетками, такими как цитокератин 5/6 и 17, а также повышенной активностью пролиферативных путей, что делает этот подтип агрессивным и трудно поддающимся лечению [21, 22]. Базальноподобный TNBC ассоциируется с плохими прогнозами, высокой частотой рецидивов и низкой выживаемостью. По данным клинических исследований, пациентки с этим подтипом имеют относительно хорошие ответы на химиотерапию, однако частота рецидивов остается высокой [23].

Мезенхимальный подтип (Mesenchymal TNBC): Мезенхимальные опухоли TNBC характеризуются активацией путей, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT), что способствует инвазивности и метастазированию. Мезенхимальный подтип часто ассоциируется с мутациями в генах, контролирующих клеточную миграцию и ремоделирование ткани, таких как Wnt и TGF- β . Пациентки с мезенхимальным подтипом TNBC имеют повышенную склонность к метастазированию и, как следствие, худшие клинические исходы. Этот подтип считается особенно агрессивным и часто устойчивым к стандартным методам химиотерапии [10]. Иммуномодулирующий подтип (Immunomodulatory TNBC) характеризуется повышенной инфильтрацией опухоли иммунными клетками, такими как Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. В этом подтипе также наблюдается высокая экспрессия генов,

связанных с иммунными ответами, что делает его потенциально чувствительным к иммунотерапии, такой как ингибиторы контрольных точек (например, PD-L1). Иммуномодулирующий TNBC демонстрирует менее агрессивное течение по сравнению с базальноподобным и мезенхимальным подтипами, а также более высокую вероятность положительного ответа на иммунотерапию [18].

Люминально-андрогензависимый подтип (LAR TNBC) характеризуется экспрессией андрогеновых рецепторов (AR) и других генов, связанных с гормональными путями, несмотря на отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона. Этот подтип демонстрирует более медленное прогрессирование и менее агрессивное течение по сравнению с другими подтипами TNBC. Клинические испытания показывают, что пациентки с LAR подтипом могут отвечать на терапию ингибиторами андрогеновых рецепторов, что открывает новые возможности для таргетной терапии этого подтипа [16].

Разделение TNBC на молекулярные подтипы позволяет разработать более персонализированные подходы к лечению, которые учитывают биологические особенности опухоли. Например, пациентки с базальноподобным TNBC могут получать стандартную химиотерапию, тогда как для пациенток с иммуномодулирующим подтипом перспективной является иммунотерапия. Мезенхимальные опухоли могут потребовать разработки новых методов лечения, нацеленных на подавление путей EMT, а пациентки с LAR подтипом могут быть кандидатами на андрогеновую терапию [24, 25].

Таким образом, молекулярная гетерогенность TNBC является ключевым фактором, влияющим на выбор терапии и прогноз пациента. Более точное понимание молекулярных механизмов различных подтипов TNBC позволит улучшить результаты лечения, снизить частоту рецидивов и метастазов, а также повысить выживаемость пациенток.

Текущие подходы к лечению TNBC

Основным методом лечения TNBC в течение долгого времени остается противоопухолевая химиотерапия. Системная химиотерапия может быть назначена в разных режимах, в зависимости от стадии опухолевого процесса и соматического статуса пациента. Части пациентов, которым планируется радикальное оперативное вмешательство, требуется проведение неoadъювантной химиотерапии, что может позволить уменьшить размеры образования, достичь лекарственного патоморфоза и улучшить выживаемость. В случае местно-распространенного характера опухолевого процесса после выполнения радикальной или циторедуктивной операции может потребоваться проведение адъювантной химиотерапии. Ответ на противоопухолевую химиотерапию зависит от множества факторов и не всегда бывает прогнозируемым. Наиболее распространенные препараты, используемые при TNBC, включают: антрациклины (доксорубин); таксаны (паклитаксел, доцетаксел); алкилирующие агенты (циклофосфамид); производные платины (карбоплатин, цисплатин) [26].

В работе Sikov W. и соавт. демонстрируются результаты применения системной неоадъювантной химиотерапии в комбинации с иммунными препаратами у пациентов с TNBC. Оценивались отдаленные результаты ответа на терапию при добавлении к стандартной схеме карбоплатина, а также бевацизумаба. Исследователи определили, что добавление карбоплатина благоприятно сказывается на частоте полного патоморфологического ответа, что повлияло на прогноз и показатели выживаемости при TNBC [27].

Внедрение в клиническую практику иммунотаргетных препаратов ознаменовало начало новой эры в медикаментозном лечении онкологических заболеваний. Исключением не являлся и рак молочной железы, который стабильно изучается с позиций определения точек воздействия иммунных механизмов. Современные иммунотаргетные препараты воздействуют на несколько главных «мишеней» — рецептор CTLA-4, рецептор PD-1 и его лиганд PD-L1. В настоящее время иммунная терапия является актуальным методом лечения TNBC. Изучение экспрессии PD-1 и PD-L1, определение уровня иммунного ответа и специфических рецепторов может позволить радикально изменить подходы к ранней диагностике и лечению TNBC.

В рандомизированном контролируемом исследовании Schmid P. и соавт. оценивалась эффективность иммунотерапии у пациентов с TNBC. С этой целью проводился анализ результатов применения комбинации ингибитора контрольных точек PD-L1 (атезолизумаба) с системным химиотерапевтическим препаратом (наб-паклитаксел) у пациентов с метастатическими и/или неоперабельными TNBC. Авторы заявили о значительном улучшении общей выживаемости (ОВ) у пациенток с позитивной экспрессией PD-L1, получавших комбинацию атезолизумаба и наб-паклитаксела, по сравнению с химиотерапией в монорежиме. Медиана ОВ у этой группы пациентов увеличилась с 18,7 до 25 месяцев [28]. Данные результаты декларируют, что использование ингибиторов контрольных точек может улучшить выживаемость у пациенток с TNBC, особенно в популяции с повышенной экспрессией опухоли PD-L1. Данное исследование наряду с другими крупными работами стало основанием для валидации атезолизумаба в качестве лекарственного препарата при метастатическом TNBC с позитивной экспрессией PD-L1. В другом важном исследовании под руководством Cortes J. и соавт. оценивалась эффективность пембролизумаба (ингибитор PD-1) в комбинации с химиотерапией у пациенток с метастатическим TNBC. Результаты исследования показали, что добавление пембролизумаба улучшило медиану безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациенток с опухолями, экспрессирующими PD-L1. Медиана БРВ увеличилась с 5,6 до 9,7 месяца, что подтверждает эффективность иммунотерапии в комбинации с химиотерапией для пациенток с PD-L1-позитивными опухолями TNBC [29].

Таргетная терапия становится важной стратегией в лечении TNBC, особенно для пациенток с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, которые составляют значительную часть случаев TNBC. Эти мутации приводят

к нарушению механизмов репарации ДНК, что делает клетки опухоли более уязвимыми к повреждениям ДНК, вызванным химиотерапией или таргетными препаратами [30]. Исследование OlympiAD — одно из крупных клинических исследований, подтверждающих эффективность PARP-ингибиторов для лечения пациенток с мутациями *BRCA*. В представленном рандомизированном клиническом исследовании оценивалась эффективность олапариба (PARP-ингибитор) в сравнении с системной химиотерапией у пациенток с метастатическим TNBC и *BRCA*-мутацией. Результаты продемонстрировали, что олапариб улучшил медиану БРВ в сравнении с системной химиотерапией: 7,0 месяцев против 4,2 месяцев [31]. Полученные результаты подтвердили роль олапариба как эффективного и безопасного лекарственного препарата для лечения TNBC у пациенток с *BRCA*-мутацией. В последующем данное соединение было валидировано для соответствующей категории пациентов. Таким образом, таргетная терапия, направленная на использование дефектов в механизмах восстановления ДНК, стала важным компонентом лечения TNBC.

Успех таргетной терапии и иммунотерапии для TNBC во многом зависит от наличия соответствующих прогностических и предиктивных биомаркеров. Например, наличие мутаций *BRCA1/2* делает пациенток кандидатами на терапию PARP-ингибиторами, в то время как экспрессия PD-L1 является ключевым маркером для назначения ингибиторов контрольных точек. Несмотря на то, что химиотерапия остается основным методом лечения TNBC, новые подходы, такие как иммунотерапия и таргетная терапия, начинают значительно улучшать клинические исходы у пациенток с этим агрессивным подтипом рака.

Прогностические маркеры у пациенток с TNBC

Определение прогноза является важной составляющей комплексного лечения онкологических пациентов. По этой причине правильная оценка вероятностей выживаемости может позволить стратифицировать пациентов по группам риска и определять показания для соответствующих методов лечения. Ценным инструментом для прогнозирования в онкологии выступают онкомаркеры — предикторы агрессивности, подверженности лечению и выживаемости. Особое значение данные соединения приобретают при лечении агрессивных опухолей и запущенных стадий злокачественного процесса в организме. У пациенток с TNBC прогностические онкомаркеры могут стать важной опцией для определения стратегии ведения и лечения. В данном разделе рассмотрены ключевые прогностические маркеры TNBC, среди которых циркулирующие опухолевые клетки (СТС), циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA), экспрессия PD-L1, инфильтрация опухоли лимфоцитами (TILs), мутации в генах *BRCA1/BRCA2* и метаболические маркеры.

СТС и ctDNA выступают в качестве потенциальных прогностических маркеров при различных злокачественных образованиях, в том числе и при TNBC.

Они отражают наличие остаточной опухолевой активности и могут служить инструментами для прогнозирования риска рецидива и метастазирования, а также для мониторинга эффективности терапии [32]. CTC представляют собой опухолевые клетки, которые отделяются от первичной опухоли или метастатических очагов и попадают в системный кровоток. Диагностика данных соединений может позволить стратифицировать пациентов по уровню ответа на терапию, что позволит оптимизировать существующие протоколы лечения [33]. На сегодняшний день единственным валидированным методом, одобренным FDA (Food and Drug Administration) для определения CTC, является CellSearch® System. Данная методика основана на иммуномагнитной сепарации клеток, экспрессирующих EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule — молекула клеточной адгезии эпителия). Наряду с представленным методом активно развиваются микрофлюидные технологии, которые позволяют производить селекцию CTC на основе их физико-химических и биологических характеристик. Для молекулярного анализа широко применяются методы полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющие выявлять специфические генетические маркеры опухолевых клеток и получать более точную информацию о молекулярных характеристиках опухоли [34]. Высокие уровни CTC коррелируют с неблагоприятным прогнозом. В исследовании Lucci и соавт. было показано, что наличие CTC у пациентов с ранним раком молочной железы ассоциировано с повышенным риском рецидива и сниженными показателями выживаемости [35]. В наблюдательном исследовании, проведенном Liu M. и соавт., проводился анализ результатов лечения пациентов с TNBC. Авторы отметили, что пациенты, у которых после неoadъювантной химиотерапии наблюдалось снижение количества CTC, имели лучшие клинические исходы по сравнению с теми, у кого уровни CTC оставались высокими [36]. В другом крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании третьей фазы исследователи обнаружили, что наличие CTC связано с повышенным риском развития метастазов в отдаленных органах у пациентов с TNBC [37]. ctDNA представляет собой фрагменты ДНК опухолевых клеток, которые высвобождаются в кровоток в результате апоптоза или некроза опухолевых клеток. Для определения ctDNA используются высокочувствительные молекулярные методы диагностики, которые позволяют верифицировать изменения на геномном и генетическом уровнях. Цифровая ПЦР обладает высокой чувствительностью и позволяет количественно определять специфические мутации, тогда как секвенирование следующего поколения (NGS) дает возможность анализировать широкий спектр генетических аномалий, включая точечные мутации, делеции, инсерции и изменения числа копий генов [38]. Эти технологии позволяют проводить неинвазивный мониторинг опухолевого процесса и корректировать стратегию лечения в зависимости от молекулярного профиля заболевания. ctDNA может использоваться для раннего обнаружения минимальной остаточной

болезни (MRD) после лечения. В проспективном когортном исследовании Garcia-Murillas и соавт. было показано, что обнаружение ctDNA после хирургического вмешательства связано с высоким риском рецидива [39]. В проспективном наблюдательном исследовании было продемонстрировано, что у пациенток с положительной ctDNA после неoadъювантной химиотерапии медиана БРВ составила 15,4 месяца, что значительно меньше по сравнению с 28,7 месяца у пациенток без обнаруженной ctDNA. Обнаружение ctDNA было связано с увеличением риска рецидива с коэффициентом риска (HR) 4,5 (95% доверительный интервал [CI], 2,1–9,5, $p < 0.001$) [40].

CTC и ctDNA являются важными инструментами диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения пациентов с TNBC. Дальнейшие исследования в области их изучения, а также интеграция этих прогностических маркеров в клинический процесс могут значительно повысить эффективность и качество оказываемой персонализированной помощи при TNBC.

Опухолевые маркеры, такие как экспрессия PD-L1 и инфильтрация опухоли лимфоцитами (TILs), играют важную роль в прогнозировании иммунного ответа организма на опухоль и проводимое лечение, а также в выборе соответствующей схемы иммунной терапии. PD-L1 (лиганд программируемой клеточной смерти-1) экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и взаимодействует с PD-1-рецепторами на Т-клетках, что позволяет опухолевым клеткам избежать иммунной реакции организма. Высокая экспрессия PD-L1 в опухолях TNBC ассоциируется с более агрессивным течением и худшим прогнозом. В то же время экспрессия PD-L1 также предсказывает чувствительность опухоли к иммунотерапии, направленной на блокирование контрольных иммунных точек (checkpoint inhibitors). На сегодняшний день представителями ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, используемых при TNBC, являются пембролизумаб и атезолизумаб [41]. Исследование KEYNOTE-355 показало, что у пациенток с метастатическим TNBC, у которых опухоли экспрессируют PD-L1, добавление пембролизумаба к стандартной химиотерапии улучшает ОВ и БРВ [18]. TILs представляют собой иммунные клетки, которые инфильтрируют опухолевую ткань и играют важную роль в подавлении роста опухоли. Высокий уровень TILs в опухолях TNBC считается благоприятным прогностическим фактором, так как он связан с лучшими показателями ОВ и более частым полным патоморфологическим ответом на неoadъювантную химиотерапию [42]. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном Denkert и соавт. было продемонстрировано, что пациенты с TNBC и высоким уровнем TILs имеют значительно лучшие клинические результаты, включая увеличение БРВ и ОВ. Увеличение OS при увеличении TILs на 10% составило 13% (HR = 0.87; 95% CI: 0.80–0.94; $p < 0.001$) [43].

Изменения в метаболических путях опухолевых клеток также могут служить прогностическими маркерами агрессивности TNBC. Аберрантные метаболические процессы, такие как повышенный гликолиз (эффект

Варбурга) и усиленное производство лактата, играют важную роль в поддержании агрессивного фенотипа опухолей [44]. Лактат — это продукт повышенного процесса гликолиза, который используется опухолевыми клетками для поддержания их роста в условиях гипоксии. Повышенные уровни лактата и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в опухолевых клетках коррелируют с более агрессивным течением заболевания и худшими клиническими исходами у пациентов с TNBC. Эти маркеры отражают метаболическую активность опухоли и её способность к быстрому росту и метастазированию [45]. В исследовании Malhotra и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с высоким уровнем ЛДГ наблюдаются худшие прогнозы и меньшая выживаемость по сравнению с пациентами с нормальными уровнями ЛДГ [46].

Прогностические маркеры, такие как CTC, ctDNA, экспрессия PD-L1, инфильтрация TILs, мутации *BRCA1/BRCA2* и метаболические маркеры, играют важную роль в прогнозировании клинических исходов и выборе терапии у пациентов с TNBC. Представленные предикторы позволяют выбирать оптимальную тактику диагностики и методов лечения, что благоприятно сказывается на клинических результатах.

Перспективы персонализированной медицины

Персонализированная медицина в лечении TNBC активно развивается благодаря внедрению молекулярного профилирования и искусственного интеллекта (ИИ). Клиническая агрессивность TNBC диктует необходимость мультимодального подхода к диагностике, прогнозированию и лечению. Интеграция алгоритмов корреляционных взаимоотношений между опухолевыми предикторами, морфофункциональными характеристиками опухоли и клинической картиной заболевания может позволить создать оптимальную стратегию при TNBC.

Анализ больших объемов геномных, транскриптомных и клинических данных требует создания инструментов алгоритмизации вычислительного процесса. В данном контексте ИИ стал незаменимой опцией, позволяющей выявлять скрытые закономерности и разрабатывать точные модели для прогнозирования ответа на лечение и выживаемости пациентов. Применение компьютерного интеллекта при TNBC охватывает широкий спектр задач: от анализа биомаркеров, таких как *BRCA1/BRCA2*, PD-L1, CTC и ctDNA, до оценки вероятности рецидивов [47]. В систематическом обзоре где были рассмотрены 63 исследования, которые использовали методы ИИ для персонализированной медицины при онкологических заболеваниях, было показано, что применение ИИ позволяет с высокой точностью предсказывать ответы на терапию и повышать точность диагностики, используя такие методы, как глубокое обучение и случайные леса [48].

Дополнительно ИИ помогает моделировать возможные исходы лечения. Так, в исследовании Enhanced Deep Learning Model for Personalized Cancer Treatment

разработаны модели глубокого обучения, которые продемонстрировали высокую точность в предсказании ответа на лечение у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, включая TNBC [49].

Кроме предсказания эффективности терапии, ИИ активно применяется для поддержки врачебных решений. В исследовании Amoroso и соавт. представлен подход «объяснимого искусственного интеллекта» (Explainable AI, XAI), который позволил классифицировать пациентов на основе молекулярных данных и подобрать им оптимальные стратегии лечения на основе профилирования опухолей. Это исследование показало, что ИИ может эффективно поддерживать клинические решения и увеличивать точность подбора терапии, что особенно важно для TNBC [50]. ИИ может предсказывать не только вероятность рецидивов, но и подбирать наилучшие схемы терапии для каждого пациента. Исследование I-PREDICT также подтвердило, что персонализированная терапия на основе геномных данных, подобранная с помощью ИИ, улучшает выживаемость пациентов по сравнению с традиционными подходами [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

TNBC остается одной из самых сложных клинических проблем в онкологии из-за его агрессивного течения, высокой частоты рецидивов и отсутствия стандартных терапевтических мишеней. Благодаря развитию молекулярного профилирования и внедрению методов ИИ персонализированная медицина для пациенток с TNBC становится более доступной и эффективной.

Молекулярное профилирование позволило выявить подтипы TNBC, такие как базальноподобный, мезенхимальный и иммуномодулирующий, что помогает врачам разрабатывать более точные стратегии лечения. Прогностические и предиктивные маркеры, такие как мутации *BRCA1/BRCA2*, экспрессия PD-L1, инфильтрация опухоли TILs, а также CTC и ctDNA, играют важную роль в выборе оптимальной стратегии лечения заболевания.

Применение методов ИИ значительно улучшило возможности анализа больших объемов данных, таких как результаты молекулярного профилирования и клинические данные пациентов. Исследования показали, что ИИ может предсказывать клинические исходы с высокой точностью, оптимизировать выбор терапии и поддерживать принятие клинических решений. Применение объяснимого ИИ (Explainable AI, XAI) помогает врачам не только предсказывать результаты лечения, но и понимать, на основе каких данных принимаются эти решения, что делает процесс лечения более прозрачным и эффективным.

Таким образом, персонализированная медицина, основанная на молекулярном профилировании и поддерживаемая методами ИИ, становится ключевым элементом лечения пациенток с TNBC, улучшая как прогнозы, так и результаты терапии. Дальнейшее развитие этих технологий позволит повысить точность диагностики, выбрать оптимальные стратегии лечения и, в конечном счете, улучшить выживаемость пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chapdelaine A.G., Sun G. Challenges and opportunities in developing targeted therapies for triple negative breast cancer. *Biomolecules*. 2023;13(8):1207. DOI: 10.3390/biom13081207
- 2 Varshini M., Krishnamurthy P., Reddy R., Wadhvani A., Chandrashekar V. Insights into the emerging therapeutic targets of triple-negative breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2025;25(1):3–25. DOI: 10.2174/0115680096280750240123054936
- 3 Mir M., Qayoom H., Mehraj U., Nisar S., Bhat B., Wani N. Targeting different pathways using novel combination therapy in triple negative breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2020;20(8):603–15. DOI: 10.2174/1570163817666200518081955
- 4 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 5 Bianchini G., De Angelis C., Licata L., Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(2):91–113. DOI: 10.1038/s41571-021-00565-2
- 6 Park S., Khalife R., White E., Magliocco A. Abstract P5-03-05: Distinct molecular differences between african american/black and white women with triple negative breast cancer. *Cancer Res*. 2023;83(5):3–5. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-P5-03-05
- 7 Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). Опухоли женской репродуктивной системы. 2023;19(3):16–24. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-1624
- 8 Панченко И.С., Родионов В.В., Бурменская О.В., Кометова В.В., Боженко В.К. Молекулярно-генетические кластеры трижды негативного рака молочной железы и их прогностическая значимость. *Казанский медицинский журнал*. 2023;104(2):198–206. DOI: 10.17816/KMJ104784
- 9 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
- 10 Lehmann B.D., Colaprico A., Silva T.C., Chen J., An H., Ban Y., et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun*. 2021;12(1):6276. DOI: 10.1038/s41467-021-26502-6
- 11 Radovich M., Jiang G., Hancock B.A., Chitambar C., Nanda R., Falkson C., et al. Association of circulating tumor DNA and circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy with disease recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preplanned secondary analysis of the BRE12-158 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1410–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2295
- 12 Dsouza S., Rao S., Fernandes D., Shankar S., Vidyasagar M., Santmayer S. Pattern of local recurrence and metastasis in carcinoma breast according to molecular subtype in patients treated with definitive intent. *J Radiat Cancer Res*. 2022;13:117–21. DOI: 10.4103/jrcr.jrcr_1_22
- 13 Ortega-Álvarez D., Tébar-García D., Casado-Peláez M., Castillo-Agea E., Balibrea-Rull J., Olivares-Osuna D., et al. Discovery and evaluation of novel biomarkers reveal dasatinib as a potential treatment for a specific subtype of triple-negative breast cancer. *bioRxiv*. 2024;603752. DOI: 10.1101/2024.07.24.603752
- 14 Wang X., Li X., Dong T., Yu W., Jia Z., Hou Y., et al. Global biomarker trends in triple-negative breast cancer research: a bibliometric analysis. *Int J Surg*. 2024;110(12):7962–83. DOI: 10.1097/JIS9.0000000000001799
- 15 Fasil T., Hilbertina N., Elliyanti A. Treatment problems in triple negative breast cancer. *Int Islam Med J*. 2023;4(2):51–8. DOI: 10.33086/iimj.v4i2.3951
- 16 Tan Q., Yin S-S., Zhou D., Chi Y., Man X., Li H. Potential predictive and prognostic value of biomarkers related to immune checkpoint inhibitor therapy of triple-negative breast cancer. *Front Oncol*. 2022;12:1–8. DOI: 10.3389/fonc.2022.779786
- 17 Kudelova E., Smolar M., Holubekova V., Hornakova A., Dvorska D., Lucansky V., et al. Genetic heterogeneity, tumor microenvironment and immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Int J Molecul Sci*. 2022;23(23):14937. DOI: 10.3390/ijms232314937
- 18 Schmid P., Turner N.C., Barrios C.H., Isakoff S.J., Kim S.B., Sablin M.P., et al. First-line ipatasertib, atezolizumab, and taxane triplet for metastatic triple-negative breast cancer: clinical and biomarker results. *Clin Cancer Res*. 2024;30(4):767–78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2084
- 19 Popović L., Matovina-Brko G., Popovic M., Punie K., Cvetanovic A., Lambertini M. Targeting triple-negative breast cancer: A clinical perspective. *Oncol Res*. 2023;31:221–38. DOI: 10.32604/or.2023.028525
- 20 Cunsolo A., Bourdon D., Lam E., Caro G., Dharajiya N., Pluard T., et al. Abstract PO4-06-12: Distinction of basal-like and triple-negative basal-like breast cancers utilizing a novel comprehensive single-cell liquid biopsy-based test. *Cancer Res*. 2024;84(9):PO4–12. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs23-po4-06-12
- 21 McGinn O., Riley D., Finlay-Schultz J., Paul K. V., Kabos P., Sartorius C.A. Cytokeratins 5 and 17 maintain an aggressive epithelial state in basal-like breast cancer. *Mol Cancer Res*. 2022;20(9):1443–55. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0866
- 22 ElFeky A., Saied E., Shawky H., Sadaka E. Prognostic value of basal markers (Epidermal Growth Factor Receptor «EGFR» and cytokeratin 5/6) expression in triple-negative invasive breast cancer. *JPMA*. 2023;73(4):161–6. DOI: 10.47391/JPMA.EGY-S4-33
- 23 Klayech Z., Moussa A., Souid M., Hadhri R., Miled S., Gabbouj S., et al. Prognostic significance of combining cytokeratin-19, E-cadherin and Ki-67 analysis in triple-negative breast cancer with basal-like and non-basal-like phenotype. *Cancer Invest*. 2024;42(9):769–81. DOI: 10.1080/07357907.2024.2416166
- 24 Zhang J., Xia Y., Zhou X., Yu H., Tan Y., Du Y., et al. Current landscape of personalized clinical treatments for triple-negative breast cancer. *Front Pharmacol*. 2022;13:977660. DOI: 10.3389/fphar.2022.977660
- 25 Morrison L., Okines A. Systemic therapy for metastatic triple negative breast cancer: current treatments and future directions. *Cancers*. 2023;15(15):3801. DOI: 10.3390/cancers15153801
- 26 Глазкова Е.В., Фролова М.А., Израелин Э.Р. Возможности терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы. *Медицинский Совет*. 2022;(9):201–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-201-206
- 27 Sikow W.M., Berry D.A., Perou C.M., Singh B., Cirrincione C.T., Tolane S.M., et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572
- 28 Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H., et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615
- 29 Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.A., Yusuf M.M., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
- 30 Chai Y., Chen Y., Zhang D., Wei Y., Li Z., Li Q., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) and BRCA 1/2 gene mutation for predicting the effect of platinum-based neoadjuvant chemotherapy of early-stage triple-negative breast cancer (TNBC): a systematic review and meta-analysis. *J Personal Med*. 2022;12(2):323. DOI: 10.3390/jpm12020323
- 31 Tutt A., Garber J., Kaufman B., Viale G., Fumagalli D., Rastogi P., et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *New Engl J Med*. 2021;384(25):2394–405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215
- 32 Bidard F., Berger E., Arnedos M., Mouret-Reynier M., Trédan O., Sabatier R., et al. Clinical utility of ctDNA as a tool to detect triple-negative breast cancer relapses: The CUPCAKE trial. *J Clin Oncol*. 2024;42:1139. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.tps1139
- 33 Nel I., Herzog H., Aktas B. Combined analysis of disseminated tumor cells (DTCs) and circulating tumor DNA (ctDNA) in a patient suffering from triple negative breast cancer revealed elevated risk. *Front Biosci*. 2022;27(7):208. DOI: 10.31083/j.fb12707208
- 34 Wang H., Wu J., Zhang Q., Hao J., Wang Y., Li Z., et al. A modified method to isolate circulating tumor cells and identify by a panel of gene mutations in lung cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2021;20:1533033821995275. DOI: 10.1177/1533033821995275
- 35 Lucci A., Hall C.S., Lodhi A.K., Bhattacharyya A., Anderson A.E., Xiao L., et al. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2013;13(7):688–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70209-7

- 36 Liu M.C., Pitcher B.N., Mardis E.R., Davies S.R., Friedman P.N., Snider J., et al. Circulating tumor cell enumeration and characterization in metastatic triple-negative breast cancers from patients receiving chemotherapy plus atezolizumab. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):1012. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1012
- 37 Miller M.C., Manning H., Rossi G., Lemech C. Significance of circulating tumor cells in metastatic triple negative breast cancer patients through a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial: The TNT trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(3):571–9. DOI: 10.1007/s10549-020-05635-1
- 38 Yi K., Wang X., Filippov S., Zhang H. Emerging ctDNA detection strategies in clinical cancer theranostics. *Smart Medicine.* 2023;2(4):e20230031. DOI: 10.1002/SMMD.20230031
- 39 Garcia-Murillas I., Schiavon G., Weigelt B., Ng C., Hrebien S., Cutts R.J., et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med.* 2015;7(302):302ra133. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab0021
- 40 Riva F., Bidard F.C., Houy A., Saliou A., Madic J., Rampanou A., et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem.* 2021;67(5):872–81. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa346
- 41 Khan M., Du K., Ai M., Wang B., Lin J., Ren A., et al. PD-L1 expression as biomarker of efficacy of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1060308. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1060308
- 42 Uenaka N., Sato E., Horimoto Y., Kawai S., Asaoka M., Kaise H., et al. CD8-positive T-Cells are key immune cells for predicting the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Anticancer Res.* 2024;44(10):4525–36. DOI: 10.21873/anticancer.17281
- 43 Luen S., Salgado R., Dieci M., Vingiani A., Curigliano G., Curigliano G., et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2019;30:236–42. DOI: 10.1093/annonc/mdy547
- 44 Eldib H., Nwanwene K., Kachynski Y., Wright T., Abdallah M., Kumar L., et al. Predicting pathological response in early-stage triple-negative breast cancer: Exploring the role of BRCA gene mutations—A retrospective single-institution study. *J Clin Oncol.* 2024;42:e12656. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e12656
- 45 Liu S., Li Y., Yuan M., Song Q., Liu M. Correlation between the Warburg effect and progression of triple-negative breast cancer. *Front Oncol.* 2023;12:1060495. DOI: 10.3389/fonc.2022.1060495
- 46 Xu J., Shen H., Zhu Z., Tang J. Lactate-induced lactylation circularly regulates glucose metabolism enzymes in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41:e13092. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e13092
- 47 Malhotra G., Gattani R.G., Shinde R.K., Gianchandani S.G., Nayak K., Salwan A. Significance of serum lactate dehydrogenase as a prognostic marker and outcome predictor in patients with breast cancer. *Cureus.* 2024;16(3):e55932. DOI: 10.7759/cureus.55932
- 48 Sicklick J., Kato S., Okamura R., Schwaederl M., Hahn M., Williams C., et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature Med.* 2019;25:744–50. DOI: 10.1038/s41591-019-0407-5
- 49 Fischer C.G., Pallavajjala A., Jiang L., Anagnostou V., Tao J., Adams E., et al. Artificial intelligence-assisted serial analysis of clinical cancer genomics data identifies changing treatment recommendations and therapeutic targets. *Clin Cancer Res.* 2022;2(11):2361–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4061
- 50 Rezayi S., Niakan Kalthori S.R., Saedi S. Effectiveness of artificial intelligence for personalized medicine in neoplasms: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2022;2022:7842566. DOI: 10.1155/2022/7842566
- 51 Ahmed H., Hamad S., Shedeed H., Hussein A. Enhanced deep learning model for personalized cancer treatment. *IEEE Access.* 2022;10:106050–8. DOI: 10.1109/ACCESS.2022.3209285
- 52 Amoroso N., Pomarico D., Fanizzi A., Didonna V., Giotta F., Forgia D., et al. A roadmap towards breast cancer therapies supported by explainable artificial intelligence. *Applied Sci.* 2021;11:4881. DOI: 10.3390/AP11114881
- breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2025;25(1):3–25. DOI: 10.2174/0115680096280750240123054936
- 3 Mir M., Qayoom H., Mehraj U., Nisar S., Bhat B., Wani N. Targeting different pathways using novel combination therapy in triple negative breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2020;20(8):603–15. DOI: 10.2174/1570163817666200518081955
- 4 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 5 Bianchini G., De Angelis C., Licata L., Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(2):91–113. DOI: 10.1038/s41571-021-00565-2
- 6 Park S., Khalife R., White E., Magliocco A. Abstract P5-03-05: Distinct molecular differences between african american/black and white women with triple negative breast cancer. *Cancer Res.* 2023;83(5):3–5. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-P5-03-05
- 7 Merabishvili V.M., Semiglazov V.F., Komiakhov A.V., Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer. *Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). Tumors of female reproductive system.* 2023;19(3):16–24 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-1624
- 8 Panchenko I.S., Rodionov V.V., Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Bozhenko V.K. Molecular genetic clusters of triple-negative breast cancer and their prognostic significance. *Kazan medical journal.* 2023;104(2):198–206 (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ104784
- 9 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (esd.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 2021 (In Russ.).
- 10 Lehmann B.D., Colaprico A., Silva T.C., Chen J., An H., Ban Y., et al. Multi-omics analysis identifies therapeutic vulnerabilities in triple-negative breast cancer subtypes. *Nat Commun.* 2021;12(1):6276. DOI: 10.1038/s41467-021-26502-6
- 11 Radovich M., Jiang G., Hancock B.A., Chitambar C., Nanda R., Falkson C., et al. Association of circulating tumor DNA and circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy with disease recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preplanned secondary analysis of the BRE12-158 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1410–5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2295
- 12 Dsouza S., Rao S., Fernandes D., Shankar S., Vidyasagar M., Santmayer S. Pattern of local recurrence and metastasis in carcinoma breast according to molecular subtype in patients treated with definitive intent. *J Radiat Cancer Res.* 2022;13:117–21. DOI: 10.4103/jrcr.jrcr_1_22
- 13 Ortega-Álvarez D., Tébar-García D., Casado-Peláez M., Castillo-Agea E., Balibrea-Rull J., Olivares-Osuna D., et al. Discovery and evaluation of novel biomarkers reveal dasatinib as a potential treatment for a specific subtype of triple-negative breast cancer. *bioRxiv.* 2024;603752. DOI: 10.1101/2024.07.24.603752
- 14 Wang X., Li X., Dong T., Yu W., Jia Z., Hou Y., et al. Global biomarker trends in triple-negative breast cancer research: a bibliometric analysis. *Int J Surg.* 2024;110(12):7962–83. DOI: 10.1097/JIS.0000000000001799
- 15 Fasil T., Hilbertina N., Elliyanti A. Treatment problems in triple negative breast cancer. *Int Islam Med J.* 2023;4(2):51–58. DOI: 10.33086/iimj.v4i2.3951
- 16 Tan Q., Yin S.-S., Zhou D., Chi Y., Man X., Li H. Potential predictive and prognostic value of biomarkers related to immune checkpoint inhibitor therapy of triple-negative breast cancer. *Front Oncol.* 2022;12:1–8. DOI: 10.3389/fonc.2022.779786
- 17 Kudelova E., Smolar M., Holubekova V., Hornakova A., Dvorska D., Lucansky V., et al. Genetic heterogeneity, tumor microenvironment and immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Int J Molecul Sci.* 2022;23(23):14937. DOI: 10.3390/ijms232314937
- 18 Schmid P., Turner N.C., Barrrios C.H., Isakoff S.J., Kim S.B., Sablin M.P., et al. First-line ipatasertib, atezolizumab, and taxane triplet for metastatic triple-negative breast cancer: clinical and biomarker results. *Clin Cancer Res.* 2024;30(4):767–78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2084
- 19 Popović L., Matovina-Brko G., Popovic M., Punie K., Cvetanovic A., Lambertini M. Targeting triple-negative breast cancer: A clinical perspective. *Oncol Res.* 2023;31:221–38. DOI: 10.32604/or.2023.028525
- 20 Cunsolo A., Bourdon D., Lam E., Caro G., Dharajiya N., Pluard T., et al. Abstract PO4-06-12: Distinction of basal-like and triple-negative basal-like breast cancers utilizing a novel comprehensive single-cell

REFERENCES

- 1 Chapdelaine A.G., Sun G. Challenges and opportunities in developing targeted therapies for triple negative breast cancer. *Biomolecules.* 2023;13(8):1207. DOI: 10.3390/biom13081207
- 2 Varshini M., Krishnamurthy P., Reddy R., Wadhvani A., Chandrashekar V. Insights into the emerging therapeutic targets of triple-negative

- liquid biopsy-based test. *Cancer Res.* 2024;84(9):PO4–12. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs23-po4-06-12
- 21 McGinn O., Riley D., Finlay-Schultz J., Paul K. V., Kabos P., Sartorius C.A. Cytokeratins 5 and 17 maintain an aggressive epithelial state in basal-like breast cancer. *Mol Cancer Res.* 2022;20(9):1443–55. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0866
- 22 ElFeky A., Saied E., Shawky H., Sadaka E. Prognostic value of basal markers (Epidermal Growth Factor Receptor «EGFR» and cytokeratin 5/6) expression in triple-negative invasive breast cancer. *JPMA.* 2023;73(4):161–6. DOI: 10.47391/JPMA.EGY-S4-33
- 23 Klayech Z., Moussa A., Souid M., Hadhri R., Miled S., Gabbouj S., et al. Prognostic significance of combining cytokeratin-19, E-cadherin and Ki-67 analysis in triple-negative breast cancer with basal-like and non-basal-like phenotype. *Cancer Invest.* 2024;42(9):769–81. DOI: 10.1080/07357907.2024.2416166
- 24 Zhang J., Xia Y., Zhou X., Yu H., Tan Y., Du Y., et al. Current landscape of personalized clinical treatments for triple-negative breast cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:977660. DOI: 10.3389/fphar.2022.977660
- 25 Morrison L., Okines A. Systemic therapy for metastatic triple negative breast cancer: current treatments and future directions. *Cancers.* 2023;15(15):3801. DOI: 10.3390/cancers15153801
- 26 Glazkova E.V., Frolova M.A., Israelyan E.R. Therapy options for metastatic triple negative breast cancer. *Medical Council.* 2022;(9):201–6 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-201-206
- 27 Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M., Singh B., Cirrincione C.T., Tolane S.M., et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572
- 28 Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H., et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New Engl J Med.* 2018;379(22):2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615
- 29 Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.A., Yusof M.M., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
- 30 Chai Y., Chen Y., Zhang D., Wei Y., Li Z., Li Q., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) and BRCA 1/2 gene mutation for predicting the effect of platinum-based neoadjuvant chemotherapy of early-stage triple-negative breast cancer (TNBC): a systematic review and meta-analysis. *J Personal Med.* 2022;12(2):323. DOI: 10.3390/jpm12020323
- 31 Tutt A., Garber J., Kaufman B., Viale G., Fumagalli D., Rastogi P., et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *New Engl J Med.* 2021;384(25):2394–405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215
- 32 Bidard F., Berger F., Arnedos M., Mouret-Reynier M., Trédan O., Sabatier R., et al. Clinical utility of ctDNA as a tool to detect triple-negative breast cancer relapses: The CUPCAKE trial. *J Clin Oncol.* 2024;42:1139. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.tps1139
- 33 Nel I., Herzog H., Aktas B. Combined analysis of disseminated tumor cells (DTCs) and circulating tumor DNA (ctDNA) in a patient suffering from triple negative breast cancer revealed elevated risk. *Front Biosci.* 2022;27(7):208. DOI: 10.31083/j.fbl2707208
- 34 Wang H., Wu J., Zhang Q., Hao J., Wang Y., Li Z., et al. A modified method to isolate circulating tumor cells and identify by a panel of gene mutations in lung cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:1533033821995275. DOI: 10.1177/1533033821995275
- 35 Lucci A., Hall C.S., Lodhi A.K., Bhattacharyya A., Anderson A.E., Xiao L., et al. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2013;13(7):688–95. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70209-7
- 36 Liu M.C., Pitcher B.N., Mardis E.R., Davies S.R., Friedman P.N., Snider J., et al. Circulating tumor cell enumeration and characterization in metastatic triple-negative breast cancers from patients receiving chemotherapy plus atezolizumab. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):1012. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1012
- 37 Miller M.C., Manning H., Rossi G., Lemech C. Significance of circulating tumor cells in metastatic triple negative breast cancer patients within a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial: The TNT trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(3):571–9. DOI: 10.1007/s10549-020-05635-1
- 38 Yi K., Wang X., Filippov S., Zhang H. Emerging ctDNA detection strategies in clinical cancer theranostics. *Smart Medicine.* 2023;2(4):e20230031 DOI: 10.1002/SMMD.20230031
- 39 Garcia-Murillas I., Schiavon G., Weigelt B., Ng C., Hrebien S., Cutts R.J., et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Translat Med.* 2015;7(302):302ra133. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab0021
- 40 Riva F., Bidard F.C., Houy A., Saliou A., Madic J., Rampanou A., et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Chem.* 2021;67(5):872–81. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa346
- 41 Khan M., Du K., Ai M., Wang B., Lin J., Ren A., et al. PD-L1 expression as biomarker of efficacy of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in metastatic triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1060308. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1060308
- 42 Uenaka N., Sato E., Horimoto Y., Kawai S., Asaoka M., Kaise H., et al. CD8-positive T-Cells are key immune cells for predicting the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Anticancer Res.* 2024;44(10):4525–36. DOI: 10.21873/anticancer.17281
- 43 Luen S., Salgado R., Dieci M., Vingiani A., Curigliano G., Curigliano G., et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2019;30:236–42. DOI: 10.1093/annonc/mdy547
- 44 Eldib H., Nwanwene K., Kachynski Y., Wright T., Abdallah M., Kumar L., et al. Predicting pathological response in early-stage triple-negative breast cancer: Exploring the role of BRCA gene mutations—A retrospective single-institution study. *J Clin Oncol.* 2024;42:e12656. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e12656
- 45 Liu S., Li Y., Yuan M., Song Q., Liu M. Correlation between the Warburg effect and progression of triple-negative breast cancer. *Front Oncol.* 2023;12:1060495. DOI: 10.3389/fonc.2022.1060495
- 46 Xu J., Shen H., Zhu Z., Tang J. Lactate-induced lactylation circularly regulates glucose metabolism enzymes in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41:e13092. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e13092
- 47 Malhotra G., Gattani R.G., Shinde R.K., Gianchandani S.G., Nayak K., Salwan A. Significance of serum lactate dehydrogenase as a prognostic marker and outcome predictor in patients with breast cancer. *Cureus.* 2024;16(3):e55932. DOI: 10.7759/cureus.55932
- 48 Sicklick J., Kato S., Okamura R., Schwaederlé M., Hahn M., Williams C., et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature Med.* 2019;25:744–50. DOI: 10.1038/s41591-019-0407-5
- 49 Fischer C.G., Pallavajala A., Jiang L., Anagnostou V., Tao J., Adams E., et al. Artificial intelligence-assisted serial analysis of clinical cancer genomics data identifies changing treatment recommendations and therapeutic targets. *Clin Cancer Res.* 2022;2(11):2361–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4061
- 50 Rezayi S., Niakan Kalhori S.R., Saeedi S. Effectiveness of artificial intelligence for personalized medicine in neoplasms: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2022;2022:7842566. DOI: 10.1155/2022/7842566
- 51 Ahmed H., Hamad S., Shedeed H., Hussein A. Enhanced deep learning model for personalized cancer treatment. *IEEE Access.* 2022;10:106050–8. DOI: 10.1109/ACCESS.2022.3209285
- 52 Amoroso N., Pomarico D., Fanizzi A., Didonna V., Giotta F., Forgia D., et al. A roadmap towards breast cancer therapies supported by explainable artificial intelligence. *Applied Sci.* 2021;11:4881. DOI: 10.3390/AP11114881

© Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Гильманова Р.Ф., Исмагилова Ю.А., Бакеев М.Р., 2025

© Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Gilmanova R.F., Ismagilova J.A., Bakeev M.R., 2025