

Как цитировать: Диагностика потери экспрессии белка PTEN у пациентов с HR+/HER2-негативным метастатическим раком молочной железы: как результаты теста меняют клиническое решение (резолюция по итогам экспертного совета) // Академия Практической Онкологии 2026;1(1):64–70. DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-1-64-70>

To cite this article: Diagnosis of loss of PTEN protein expression in patients with HR+/HER2-negative metastatic breast cancer: how the test results change the clinical decision (resolution based on the results of the expert council) Academy for Practical Oncology 2026;1(1):64–70. DOI: <https://doi.org/10.63769/3033-9073-2026-1-1-64-70>

Диагностика потери экспрессии белка PTEN у пациентов с HR+/HER2-негативным метастатическим раком молочной железы: как результаты теста меняют клиническое решение (резолюция по итогам экспертного совета)

Diagnosis of loss of PTEN protein expression in patients with HR+/HER2-negative metastatic breast cancer: how test results affect clinical decisions (expert council resolution)

8 октября 2025 г. в Москве состоялся экспертный совет по вопросам диагностики и определения клинического значения потери экспрессии белка PTEN (PTEN loss) у пациентов с люминальным (HR+)/HER2-негативным (HR — гормональные рецепторы; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) распространенным раком молочной железы (PMЖ).

В рамках экспертного совета были обсуждены современный алгоритм лечения люминального (HR+)/HER2-негативного распространенного PMЖ, роль диагностики альтераций сигнального пути АКТ, возможности оценки PTEN loss в опухоли иммуногистохимическим (ИГХ) методом, клиническое значение белка PTEN, а также эффективность и безопасность таргетной терапии капивасертибом у пациенток с гормонорезистентным метастатическим PMЖ с альтерациями сигнального пути PIK3CA/АКТ/PTEN, включая PTEN loss. Предложен новый алгоритм тестирования опухолевого образца для подбора таргетной терапии HR+/HER2-негативного распространенного PMЖ.

Несмотря на современные патогенетические варианты лечения HR+/HER2-негативного метастатического PMЖ, включающие комбинированную эндокринотерапию (ЭТ) с использованием CDK4/6-ингибиторов, в 1 год от начала данной терапии примерно у 20 % больных развивается рецидив заболевания, а к окончанию

2-го года лечения примерно у 50 % больных отмечается прогрессирование заболевания [1–5]. Одним из важнейших механизмов возникновения гормонорезистентности является активация пролиферации и клеточного метаболизма за счет сигнального каскада PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/АКТ/PTEN, что не только приводит к лиганднезависимому делению опухоли, но и способствует накоплению энергетических запасов в клетках, что повышает их подвижность и выживаемость [6–11]. Ключевые функции сигнального пути PI3K/АКТ/PTEN многообразны и зависят от вида рецепторов роста, сигналы от которых запускают последовательный каскад молекулярно-генетических событий, крайне важных для опухолевых клеток: от поглощения глюкозы, регулируемого инсулиновым рецептором фактора роста клетки, до запуска клеточного деления при стимуляции эпидермального фактора роста [10, 11]. Для люминального (гормонозависимого) PMЖ основным путем деления клеток является запуск ER-зависимого сигнального каскада (ER — рецепторы эстрогена), блокада которого лежит в основе применения ЭТ как в монорежиме, так и в комбинации с CDK4/6-ингибиторами [1–5]. Для опухолевого пула блокада ключевого пути деления является неблагоприятным событием. Способность к выживанию в данных условиях могут сохранить и использовать

клетки РМЖ, которые на ранних этапах канцерогенеза приобрели активирующие мутации в генах PI3K и АКТ, а также различные генетические аномалии, инактивирующие функцию белка PTEN [6–11]. Таким образом, активация сигнального пути PI3K/АКТ/PTEN будет способствовать развитию параллельного запуска пролиферации опухолевых клеток, не зависящего от ER, что приведет к развитию запрограммированной резистентности к ЭТ как в моноварианте, так и в комбинации с CDK4/6-ингибиторами [10, 11]. В такой ситуации для лечения гормонорезистентного РМЖ с наличием альтераций сигнального пути АКТ имеют преимущество таргетные агенты, блокирующие данный сигнальный путь и способные подавить aberrантное деление опухоли [12–14].

Селективные ингибиторы PI3K блокируют передачу сигнала на иницирующем этапе сигнального пути, однако даже в этом случае может развиться резистентность к терапии в связи с молекулярными изменениями в нижестоящих компонентах (мутации в гене АКТ и дисфункция PTEN), а также с наличием комутаций (PIK3CA + PTEN или PIK3CA + АКТ), которые способны реактивировать этот путь [13–15]. Наиболее продуктивной для остановки клеточного деления является блокада киназы АКТ. Ввиду центрального положения в сигнальном пути ингибирование АКТ может прервать aberrантный внутриклеточный путь передачи сигналов PI3K → АКТ и PTEN → АКТ и нарушить дальнейшие перекрестные взаимодействия между сигнальными путями, что и явилось ключевой идеей при изучении эффективности нового селективного АКТ-ингибитора капивасертиба при гормонорезистентном метастатическом РМЖ [7, 16–18].

Результаты исследований последних лет показали, что есть еще один важный участник этого сигнального пути — белок-онкосупрессор PTEN, потеря функции которого может запустить сигнальный путь PI3K/АКТ/PTEN даже в отсутствие активирующих мутаций в генах PIK3CA и АКТ [18–22]. Имеются точные данные о частоте детекции мутаций в генах PIK3CA и АКТ при HR+/HER2-негативном метастатическом РМЖ (около 40 % случаев для PIK3CA и около 5 % — для АКТ); при этом как наиболее часто определяемые, так и редкие мутации являются онкогенными и вносят эквивалентный вклад в развитие резистентности к терапии [6, 9, 20–23]. Однако оценка частоты инактивации кодируемого геном PTEN белка (от 5 до 45 % случаев) и клинической роли такой дисфункции представляет сложности [23]. Поэтому появление данных об эффективности таргетной терапии АКТ-ингибитором капивасертибом у больных с HR+/HER2-негативным распространенным РМЖ с PTEN loss имеет большое значение в клинической онкологии [24, 25].

Эффективность и безопасность АКТ-ингибитора капивасертиба при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном метастатическом раке молочной железы с альтерациями сигнального пути АКТ

Эффективность и безопасность капивасертиба — селективного ингибитора всех изоформ серин/треонинной протеинкиназы АКТ (АКТ1/АКТ2/АКТ3) — была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы CAPItello-291. В него включены 708 пациенток с гормонорезистентным люминальным HER2-негативным распространенным РМЖ с ранним рецидивом (на фоне адъювантной ЭТ или в течение одного года после ее окончания) и прогрессированием заболевания в ходе предшествующей ЭТ по поводу метастатического РМЖ [7, 24]. Больные основной группы получали капивасертиб в дозе 400 мг 2 раза в сут (4 дня — прием, 3 дня — перерыв), а также фулвестрант в дозе 500 мг 1 раз в 4 нед (в 1-й месяц — в 1-й и 15-й дни), больные контрольной группы — плацебо + фулвестрант.

Результаты исследования CAPItello-291, представленные ранее, показали значимое преимущество комбинированной ЭТ с использованием капивасертиба в увеличении медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациенток с альтерациями сигнального пути АКТ (7,3 мес vs 3,1 мес; отношение рисков (ОР) 0,50), причем независимо от предшествующей терапии CDK4/6-ингибиторами, наличия метастазов в печени и проведения химиотерапии [7, 24].

Объективный ответ (28,8 % у пациенток с наличием альтераций) предполагает целесообразность назначения капивасертиба в комбинации с фулвестрантом при отсутствии агрессивного течения заболевания и необходимости назначения химиотерапии [7, 24].

Эксперты отметили благоприятный и управляемый профиль безопасности таргетной терапии с использованием капивасертиба, что в совокупности с критериями включения в исследование CAPItello-291 делает возможным применение этого препарата даже при наличии исходно гипергликемии (уровень гликированного гемоглобина <8 %) или сахарного диабета, контролируемого без инсулина. Отмечена возможность назначения капивасертиба тем пациенткам, которые ранее получали терапию алпелисибом и прекратили ее из-за развития непереносимой токсичности.

Эксперты подчеркнули необходимость генетической оценки альтераций сигнального пути АКТ и важность основных результатов исследования CAPItello-291, отметили их высокую клиническую значимость для лечения гормонорезистентного распространенного РМЖ, а также обсудили возможный профиль пациентов,

у которых терапия капивасертибом в комбинации с фулвестрантом могла бы стать оптимальной лечебной опцией.

Поисковый анализ дефицита PTEN иммуногистохимическим методом в исследовании III фазы CAPItello-291

На конференции Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) в 2025 г. впервые были представлены результаты дополнительного поискового анализа рандомизированного контролируемого исследования CAPItello-291 с оценкой эффективности терапии пациентов с PTEN loss ИГХ-методом [25]. В анализ включены 70 больных с дефицитом PTEN в образцах опухоли по данным ИГХ-исследования: из них 34 (48,6 %) получали капивасертиб с фулвестрантом, 36 (51,4 %) — плацебо с фулвестрантом. При сравнении эффективности лечения в группе PTEN loss отмечены значимое увеличение медианы ВБП при использовании капивасертиба (9,3 мес vs 3,7 мес) и снижение риска развития рецидива (48 % случаев; ОР 0,52 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,93) (рис. 1) [25].

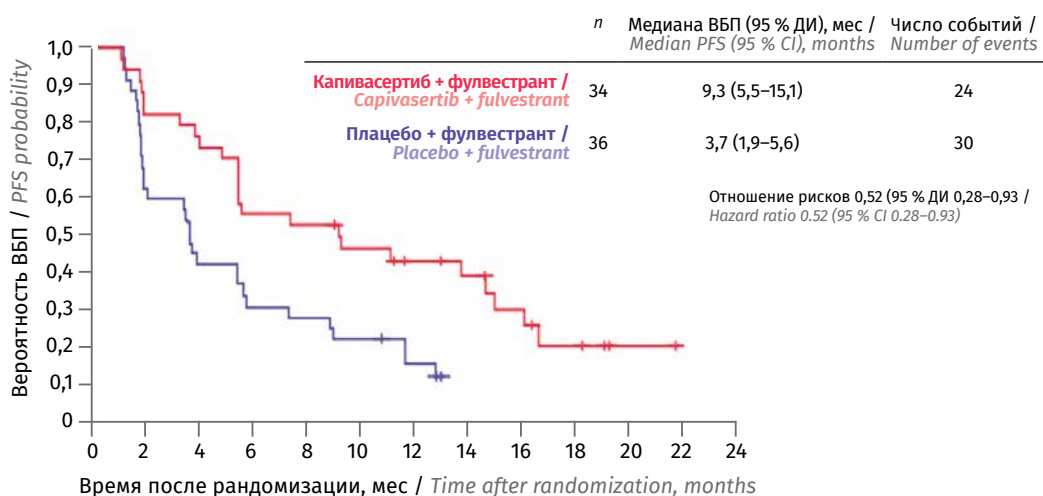
Следует отметить, что при дефиците PTEN продемонстрирована эффективность капивасертиба независимо от наличия мутаций сигнального пути АКТ, выявленных методом секвенирования нового поколения

(next generation sequencing, NGS): среди пациентов с альтерациями PIK3CA/АКТ/PTEN и PTEN loss добавление капивасертиба к фулвестранту привело к 3-кратному увеличению медианы ВБП (9,3 мес vs 3,7 мес). При использовании АКТ-ингибитора капивасертиба отмечено снижение риска прогрессирования на 57 % (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,20–0,92) (рис. 2) [25].

При этом следует отметить, что у пациентов с дефицитом PTEN и отсутствием альтераций сигнального пути АКТ, выявленных методом NGS, польза от добавления капивасертиба к фулвестранту также оказалась значительной: медиана ВБП составила 16,2 мес vs 4,2 мес, снижение риска прогрессирования — 57 % (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,15–1,05) (рис. 3) [25].

Таким образом, совершенно очевидно, что новый АКТ-ингибитор капивасертиб демонстрирует высокую эффективность у больных с дефицитом белка PTEN, определяемым ИГХ-методом, причем независимо от наличия или отсутствия генетических альтераций сигнального пути АКТ, выявленных с помощью NGS, что открывает новые возможности для отбора пациентов для таргетной терапии при гормонорезистентном РМЖ [25].

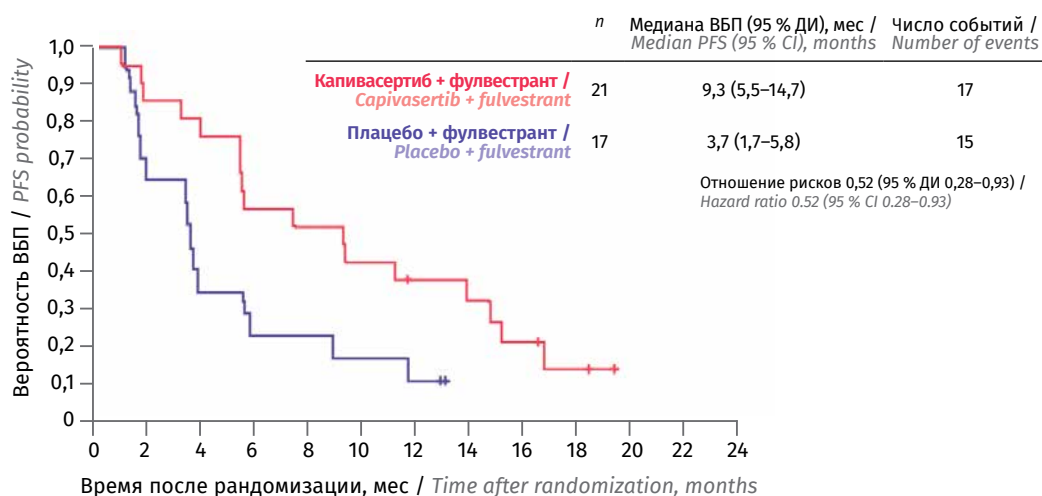
Эксперты проанализировали современные возможности диагностики статуса PTEN loss, имеющиеся сложности и пути их решения, а также отметили необходимость проведения валидационного исследования



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Капивасертиб + фулвестрант / Capivasertib + fulvestrant	34	28	26	19	18	15	12	10	7	4	1	0	0
Плацебо + фулвестрант / Placebo + fulvestrant	36	22	15	11	10	8	5	0	0	0	0	0	0

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с дефицитом PTEN [25]. ДИ – доверительный интервал
Fig. 1. Progression-free survival (PFS) of patients with PTEN deficiency [25]. CI – confidence interval

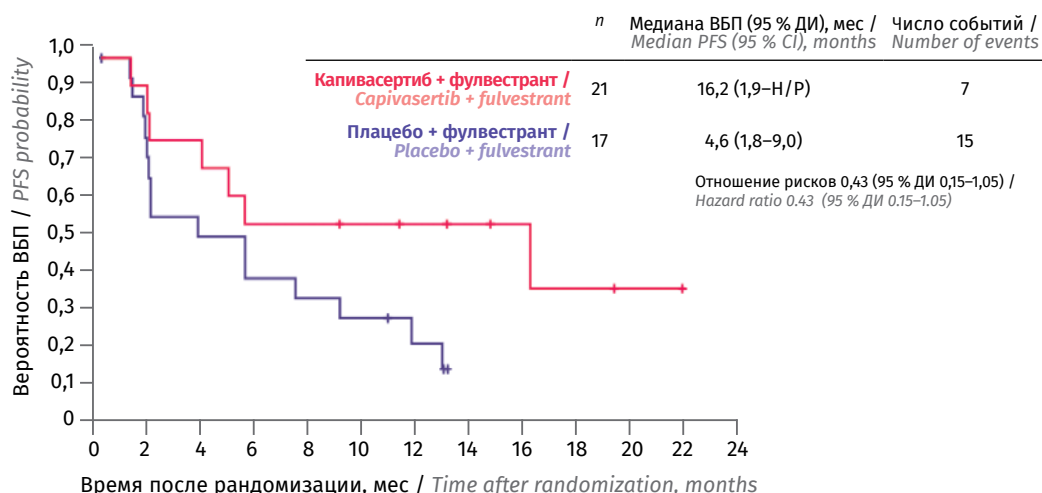


Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Капивасертиб + фулвестрант / Capivasertib + fulvestrant	21	18	17	12	11	9	7	6	4	2	0	0	0
Плацебо + фулвестрант / Placebo + fulvestrant	17	12	6	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0

Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с дефицитом PTEN и альтерациями в генах PIK3CA/AKT1/PTEN (n = 39) [25]. ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. Progression-free survival (PFS) of patients with PTEN deficiency and alteration in the PIK3CA/AKT1/PTEN genes (n = 39) [25]. CI – confidence interval



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Капивасертиб + фулвестрант / Capivasertib + fulvestrant	13	10	9	7	7	6	5	4	3	2	1	0	0
Плацебо + фулвестрант / Placebo + fulvestrant	19	10	9	7	6	5	3	0	0	0	0	0	0

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с дефицитом PTEN и отсутствием альтераций в генах PIK3CA/AKT1/PTEN (n = 32) [25]. ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Progression-free survival (PFS) of patients with PTEN deficiency and no alteration in the PIK3CA/AKT1/PTEN genes (n = 32) [25]. CI – confidence interval

ния ИГХ-оценки экспрессии белка PTEN при РМЖ. Кроме того, стала очевидной оптимальная последовательность проведения исследований, направленных на поиск таргетных мишеней капивасертиба: на 1-м этапе следует выполнять молекулярно-генетическое тестирование для определения альтераций PIK3CA/AKT/PTEN методом NGS, на 2-м — оценку PTEN-статуса ИГХ-методом [23–26]. Именно при такой последовательности действий можно выявить максимальное число кандидатов на таргетную терапию АКТ-ингибитором капивасертибом в рутинной практике. При этом определение наличия PTEN loss ИГХ-методом в большинстве случаев имеет преимущество в скорости выполнения исследования по сравнению с молекулярно-генетическим тестированием на наличие альтераций PIK3CA/AKT/PTEN методом NGS, поэтому возможна и обратная последовательность тестирования в случаях, когда время получения результата является определяющим.

Таким образом, возможности лечения гормонорезистентного распространенного HR+/HER2-негативного РМЖ с наличием генетических альтераций сигнального пути АКТ пополнились новой эффективной таргетной линией терапии, которая продемонстрировала высокие эффективность и безопасность. Результаты дополнительного поискового анализа показали большой терапевтический потенциал капивасертиба при дефиците PTEN в опухоли, определенном ИГХ-методом, что открывает возможности для расширения популяции

пациентов, для которых таргетная терапия капивасертибом станет предпочтительной. Требуется стандартизация ИГХ-метода оценки статуса PTEN, а также его валидационное исследование при РМЖ.

Рекомендации по итогам экспертного совета

Необходимо разработать стандарт определения PTEN loss ИГХ-методом при РМЖ.

Запланировано проведение валидационного исследования для выявления PTEN loss в опухолевых образцах пациентов с HER2-негативным HR-положительным метастатическим РМЖ ИГХ-методом.

Запланированы включение определения PTEN loss ИГХ-методом в практические рекомендации Российского общества онкопатологов и проведение обучающих мероприятий по диагностике этого нарушения для врачей-патологоанатомов.

Результаты исследований позволят определить профиль пациента, которому показано тестирование на альтерации сигнального пути АКТ на различных этапах заболевания для определения тактики дальнейшего лечения. На основании сформированного профиля может быть скорректирована терапевтическая стратегия.

Необходимо повышать осведомленность врачей-клиницистов об эффективности комбинации капивасертиба и фулвестранта у пациентов с потерей белка PTEN loss, определенной ИГХ-методом.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., профессор, врач-онколог, заведующая отделением лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва)

Вторушин Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, заведующий отделением общей и молекулярной патологии, врач-патологоанатом ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томск)

Демидова Ирина Анатольевна, к.м.н., заведующая молекулярно-генетической лабораторией, врач-лабораторный генетик ГБУЗ г. Москвы «Московская городская клиническая онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., член-корреспондент РАН, врач-онколог, заместитель директора по онкологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Завалишина Лариса Эдуардовна, д. б. н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Имянитов Евгений Наумович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, врач-генетик ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Карнаухов Николай Сергеевич, д.м.н., заведующий патолого-анатомическим отделением, врач-патолого-анатом ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Кекеева Татьяна Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики, врач — лабораторный генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова» (Москва)

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, врач онколог-маммолог, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава Российской Федерации (Москва)

Кузнецова Ольга Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Савелов Никита Александрович, главный внештатный специалист по патологической анатомии в онкологии, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, руководитель городского референс-центра патоморфологических иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования злокачественных новообразований ГБУЗ г. Москвы «Московская городская клиническая онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Строковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением, врач-онколог ГБУЗ г. Москвы «Московская городская клиническая онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Филипенко Максим Леонидович, к. б. н., заведующий лабораторией фармакогеномики, врач — лабораторный генетик ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук» (Новосибирск)

Список литературы / References

- Huang J., Zheng L., Sun Z., Li J. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (review). *Int J Mol Med* 2022;50(4):128. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5184
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли 2025; 15(3s2–1.2):35–83. DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01 Tyulandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N. et al. Breast cancer. *Malignant tumors* 2025;15(3s2–1.2):35–83. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01
- Колядина И.В., Поддубная И.В. По следам ASCO-2025: топ исследований, которые изменят стратегию лечения распространенного HR+ и HER2+ рака молочной железы. *Современная онкология* 2025;27(3):187–97. DOI: 10.26442/18151434.2025.3.203471 Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Following in the footsteps of ASCO-2025: top studies that will change the treatment strategy for common HR+ and HER2+ breast cancer. *Modern Oncology* 2025;27(3):187–97. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2025.3.203471
- Колядина И.В. Рибосиклиб в лечении больных с HR+ HER2-отрицательным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2021;17(2):58–67. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67 Kolyadina I.V. Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice. *Tumors of Female Reproductive System* 2021;17(2):58–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67
- Султанбаев А.В., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф. и др. Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования. *Медицинский совет* 2024;18(21):42–50. DOI: 10.21518/ms2024-536 Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Nasretdinov A.F. et al. Palbociclib in real clinical practice: results of a single-center observational study. *Medical Council* 2024;18(21):42–50. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2024-536
- Wander S.A., Cohen O., Gong X. et al. The genomic landscape of intrinsic and acquired resistance to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Cancer Discov* 2020;10(8):1174–93. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1390
- Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J. et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2023;388(22):2058–70. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131
- Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I. et al. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer* 2015;15(5):261–75. DOI: 10.1038/nrc3920
- Pereira B., Chin S.-F., Rueda O.M. et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun* 2016;7:11479. DOI: 10.1038/ncomms11479
- Frogne T., Jepsen J.S., Larsen S.S. et al. Antiestrogen-resistant human breast cancer cells require activated protein kinase B/Akt for growth. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):599–614. DOI: 10.1677/erc.1.00946
- Miller T.W., Hennessy B.T., González-Angulo A.M. et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human

- breast cancer. *J Clin Invest* 2010;120(7):2406–13. DOI: 10.1172/JCI41680
12. Wang Q., Chen X., Hay N. Akt as a target for cancer therapy: more is not always better (lessons from studies in mice). *Br J Cancer* 2017;117(2):159. DOI: 10.1038/BJC.2017.153
 13. Andrikopoulou A., Chatzinikolaou S., Panourgias E. et al. The emerging role of capivasertib in breast cancer. *Breast* 2022;63:157–67. DOI: 10.1016/j.breast.2022.03.018
 14. Султанбаев А.В., Колядина И.В., Меньшиков К.В. и др. Эффективность и безопасность аллелисиба у больных с HR+ HER2-негативным метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. *Современная онкология* 2024;26(1):65–72. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202612
Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Menshikov K.V. et al. Efficacy and safety of alpelisib in patients with HR+ HER2-negative metastatic breast cancer in real clinical practice: Results of a single-center observational retrospective study. *Journal of Modern Oncology* 2024;26(1):65–72. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202612
 15. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E. et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 2021;22(12):489–98. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00673-9
 16. Davies B.R., Greenwood H., Dudley P. et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther* 2012;11(4):873–87. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T
 17. Jones R.H., Casbard A., Carucci M. et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3):345–57. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30817-4
 18. Howell S.J., Casbard A., Carucci M. et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(7):851–64. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00284-4
 19. Fusco N., Lopez G., Corti C. et al. Mismatch repair protein loss as a prognostic and predictive biomarker in breast cancers regardless of microsatellite instability. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2(4):pky56. DOI: 10.1093/jncics/pky056
 20. Sajjadi E., Venetis K., Piciotti R. et al. Combined analysis of PTEN, HER2, and hormone receptors status: Remodeling breast cancer risk profiling. *BMC Cancer* 2021;21(1):1–10. DOI: 10.1186/s12885-021-08889-z
 21. Sajjadi E., Venetis K., Piciotti R. et al. Combined analysis of PTEN, HER2, and hormone receptors status: remodeling breast cancer risk profiling. *BMC Cancer* 2021;21(1):1–10. DOI: 10.1186/s12885-021-08889-z
 22. Zhan H., Antony V.M., Tang H. et al. PTEN inactivating mutations are associated with hormone receptor loss during breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2025;211(2):441–7. DOI: 10.1007/s10549-025-07660-3
 23. Fusco N., Guerini-Rocco E., Castellano I., Malapelle U. Immunohistochemistry for PTEN testing in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Virchows Archiv* 2025;487(4):727–32. DOI: 10.1007/s00428-025-04249-5
 24. Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J. et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2023;388(22):2058–70. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131
 25. Jhaveri K., Rugo H.S., Cortes J. et al. Capivasertib – fulvestrant for patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer who had relapsed or progressed during or after aromatase inhibitor treatment: exploratory analysis of PTEN deficiency by IHC from the phase III CAPItello-291 trial San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 10–13, 2024.
 26. Fusco N., Malapelle U. Next-generation sequencing for PTEN testing in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2025;207:104626. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104626

Рукопись получена: 29.05.2026. Рукопись одобрена: 14.06.2026. Опубликовано онлайн: 30.06.2026.

Submitted: 29.05.2026. Accepted: 14.06.2026. Published online: 30.06.2026.