

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Маргиев Д. Н.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

Актуальность. Современная патоморфологическая диагностика рака молочной железы (РМЖ) немыслима без интеграции молекулярно-генетических маркеров, которые позволяют не только уточнить гистологический подтип опухоли, но и прогнозировать течение заболевания, а также подбирать персонализированную терапию. В обзоре рассматриваются ключевые достижения последних лет в области применения иммуногистохимических (ИГХ) панелей, методов гибридизации *in situ* (FISH, CISH) и высокопроизводительного секвенирования (NGS). Особое внимание уделяется роли амплификации генов (HER2, CCND1, MYC), мутаций (PIK3CA, TP53, BRCA1/2) и хромосомных перестроек (MYB: NFIB) в дифференциации базальноподобных карцином, люминальных и трижды негативных опухолей. Клиническая значимость маркеров демонстрируется на примере таргетной терапии анти-HER2 препаратами, ингибиторами PARP и CDK4/6. На данный момент анализ данных PubMed и eLibrary подтверждает, что комбинация традиционной морфологии с молекулярными методами повышает точность диагностики и позволяет прогнозировать ответ на лечение.

Цель – систематизировать данные последних лет (2019-2025) о ключевых молекулярных маркерах РМЖ (амплификация, мутации, транслокации), оценить диагностическую и прогностическую значимость методов их детекции (ИГХ, FISH/CISH, NGS) и определить их влияние на принятие решений о персонализированной терапии.

Материалы и методы. Проведен систематический аналитический обзор научных публикаций за период 2019-2025 гг. Поиск источников осуществлялся в международной базе данных PubMed и российской электронной библиотеке eLibrary, по ключевым словам, связанным с молекулярной диагностикой, иммуногистохимией, гибридизацией, высокопроизводительным секвенированием и подтипами рака молочной железы. Критическому анализу были подвергнуты исследования, посвященные роли специфических генетических маркеров в классификации, прогнозе и выборе терапии РМЖ.

Результаты. Интеграция молекулярных методов (ИГХ, FISH/CISH, NGS) в рутинную диагностику позволяет точно идентифицировать ключевые генетические события в РМЖ: амплификацию (HER2, CCND1, MYC), мутации (PIK3CA, TP53, BRCA1/2) и транслокации (MYB: NFIB). Эти маркеры имеют решающее значение для дифференциации агрессивных подтипов и люминальных карцином. Установлена прямая клиническая значимость выявляемых изменений для назначения таргетной терапии. Комбинация морфологии с молекулярным профилированием существенно повышает точность диагностики и прогнозирование ответа на лечение.

Заключение. Современная патоморфологическая диагностика РМЖ требует обязательной интеграции молекулярно-генетических методов. Их применение является стандартом для определения прогностически значимых подтипов опухоли и обоснованного выбора эффективной персонализированной терапии, что особенно важно при агрессивных формах рака.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярные маркеры, иммуногистохимия, FISH, NGS, HER2, BRCA1/2.

Маргиев Давид Нугзарович – оператор научной роты, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург. E-MAIL: VIRKO-VIKTOR@MAIL.RU.

УДК 616-091.8

MOLECULAR GENETIC MARKERS IN THE PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF BREAST TUMORS: MODERN APPROACHES AND CLINICAL SIGNIFICANCE

MARGIEV D. N.

S.M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY

194044, 6, AKADEMIC LEBEDEV ST., ST. PETERSBURG, RUSSIAN FEDERATION

RELEVANCE. MODERN PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF BREAST CANCER (BC) REQUIRES THE INTEGRATION OF MOLECULAR-GENETIC MARKERS, WHICH NOT ONLY REFINE HISTOLOGICAL SUBTYPES BUT ALSO PREDICT DISEASE PROGRESSION AND ENABLE PERSONALIZED THERAPY. THIS REVIEW HIGHLIGHTS RECENT ADVANCES (2019–2025) IN THE APPLICATION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL (IHC) PANELS, IN SITU HYBRIDIZATION (FISH, CISH), AND NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS). KEY FOCUS IS PLACED ON THE ROLE OF GENE AMPLIFICATIONS (HER2, CCND1, MYC), MUTATIONS (PIK3CA, TP53, BRCA1/2), AND CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS (MYB: NFIB) IN DIFFERENTIATING BASAL-LIKE CARCINOMAS, LUMINAL, AND TRIPLE-NEGATIVE TUMORS. THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THESE MARKERS IS EXEMPLIFIED BY TARGETED THERAPIES SUCH AS ANTI-HER2 AGENTS, PARP INHIBITORS, AND CDK4/6 INHIBITORS. DATA FROM PUBMED AND ELIBRARY UNDERSCORE THAT COMBINING TRADITIONAL MORPHOLOGY WITH MOLECULAR METHODS ENHANCES DIAGNOSTIC ACCURACY AND PREDICTS TREATMENT RESPONSE, PARTICULARLY IN AGGRESSIVE BC SUBTYPES.

OBJECTIVE: TO SYSTEMATIZE DATA FROM RECENT YEARS (2019-2025) ON KEY MOLECULAR MARKERS IN BREAST CANCER (AMPLIFICATION, MUTATIONS, TRANSLOCATIONS), ASSESS THE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF METHODS FOR THEIR DETECTION (IHC, FISH/CISH, NGS), AND DETERMINE THEIR IMPACT ON DECISION-MAKING FOR PERSONALIZED THERAPY.

MATERIALS AND METHODS. A SYSTEMATIC ANALYTICAL REVIEW OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS FROM 2019-2025 WAS CONDUCTED. SOURCE SEARCH WAS PERFORMED IN THE INTERNATIONAL PUBMED DATABASE AND THE RUSSIAN ELECTRONIC LIBRARY ELIBRARY USING KEYWORDS RELATED TO MOLECULAR DIAGNOSTICS, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, IN SITU HYBRIDIZATION, HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING, AND BREAST CANCER SUBTYPES. STUDIES FOCUSING ON THE ROLE OF SPECIFIC GENETIC MARKERS (HER2, PIK3CA, BRCA1/2, ETC.) IN THE CLASSIFICATION, PROGNOSIS, AND TREATMENT SELECTION FOR BREAST CANCER WERE SUBJECTED TO CRITICAL ANALYSIS.

RESULTS. THE INTEGRATION OF MOLECULAR METHODS (IHC, FISH/CISH, NGS) INTO ROUTINE DIAGNOSTICS ENABLES PRECISE IDENTIFICATION OF KEY GENETIC EVENTS IN BREAST CANCER: AMPLIFICATION (HER2, CCND1, MYC), MUTATIONS (PIK3CA, TP53, BRCA1/2), AND TRANSLOCATIONS (MYB: NFIB). THESE MARKERS ARE CRUCIAL FOR DIFFERENTIATING AGGRESSIVE SUBTYPES (BASAL-LIKE, TRIPLE-NEGATIVE) FROM LUMINAL CARCINOMAS. A DIRECT CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE DETECTED ALTERATIONS FOR PRESCRIBING TARGETED THERAPY (ANTI-HER2 DRUGS, PARP AND CDK4/6 INHIBITORS) HAS BEEN ESTABLISHED. THE COMBINATION OF MORPHOLOGY WITH MOLECULAR PROFILING SIGNIFICANTLY IMPROVES DIAGNOSTIC ACCURACY AND PREDICTION OF TREATMENT RESPONSE.

CONCLUSION. MODERN PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF BREAST CANCER REQUIRES MANDATORY INTEGRATION OF MOLECULAR GENETIC METHODS. THEIR APPLICATION IS THE STANDARD FOR DETERMINING PROGNOSTICALLY SIGNIFICANT TUMOR SUBTYPES AND MAKING INFORMED CHOICES FOR EFFECTIVE PERSONALIZED THERAPY, WHICH IS ESPECIALLY IMPORTANT FOR AGGRESSIVE CANCER FORMS. FUTURE DEVELOPMENT IN THIS FIELD IS ASSOCIATED WITH THE IMPLEMENTATION OF COMPREHENSIVE NGS PANELS AND THE SEARCH FOR NEW PROGNOSTIC AND PREDICTIVE BIOMARKERS.

KEYWORDS: BREAST CANCER, MOLECULAR MARKERS, IMMUNOHISTOCHEMISTRY, FISH, NGS, HER2, BRCA1/2.

MARGIEV DAVID N. – RESEARCH COMPANY OPERATOR, S.M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY, ST. PETERSBURG, RUSSIAN FEDERATION. EMAIL: VIRKO-VIKTOR@MAIL.RU.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире, что подчеркивает необходимость совершенствования методов его диагностики и лечения [3]. Гетерогенность опухолей молочной железы, проявляющаяся в разнообразии молекулярных профилей, гистологических подтипов и клинических исходов, долгое время оставалась ключевым вызовом для онкологов и патоморфологов. Традиционные методы, основанные на морфологической оценке и иммуногистохимическом определении рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и белка HER2, хотя и остаются основой диагностики, не всегда позволяют предсказать агрессивность опухоли или ответ на терапию. Например, даже в рамках одного гистологического подтипа, такого как инвазивная протоковая карцинома, наблюдается значительная вариабельность в экспрессии генов-драйверов и активации сигнальных путей, что напрямую влияет на выбор тактики лечения.

Прорыв в области молекулярной онкологии за последние пять лет (2019-2025 гг.) кардинально изменил подходы к диагностике РМЖ. Пересмотр классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году отразил необходимость интеграции геномных данных в клиническую практику, выделив подтипы опухолей на основе их молекулярных характеристик.

Так, базальноподобные карциномы, ассоциированные с мутациями в генах BRCA1/BRCA2 и высокой экспрессией цитокератинов, демонстрируют иной прогноз и чувствительность к терапии по сравнению с люминальными HER2-негативными опухолями. Эти различия стали возможными для идентификации благодаря внедрению методов гибридизации *in situ* (FISH, CISH) и высокопроизводительного секвенирования (NGS), которые позволяют детектировать амплификации генов, точковые мутации и хромосомные перестройки, невидимые при стандартной микроскопии [6].

Клиническая значимость молекулярно-генетических маркеров особенно очевид-

на в контексте персонализированной терапии. Например, амплификация гена HER2, выявляемая с помощью FISH, определяет назначение таргетных препаратов, таких как трастузумаб, в то время как наличие мутаций BRCA1/2 открывает возможности для применения ингибиторов PARP. Однако современные исследования указывают на необходимость комплексного подхода: даже в HER2-позитивных опухолях ко-амплификация генов MYC или FGFR1 может снижать эффективность лечения, требуя комбинации нескольких таргетных агентов. Кроме того, внедрение NGS-панелей в рутинную диагностику позволило идентифицировать редкие, но клинически значимые мутации, такие как активирующие изменения в PIK3CA, которые ассоциированы с резистентностью к гормональной терапии и требуют коррекции схемы лечения [1, 5].

Развитие технологий также поставило вопрос о стандартизации молекулярных методов. Исследования последних лет, включая метаанализ Gurta et al. (2022), подчеркивают вариабельность результатов между лабораториями при использовании различных коммерческих панелей для NGS, что может влиять на воспроизводимость данных [2]. Тем не менее, прогресс в биоинформатических алгоритмах обработки результатов секвенирования и создание международных баз данных, таких как TCGA (The Cancer Genome Atlas), значительно улучшили интерпретацию сложных геномных ландшафтов. Эти достижения не только углубляют понимание биологии РМЖ, но и формируют новые диагностические алгоритмы, где традиционная патоморфология дополняется мультиомными подходами [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор основан на анализе статей из PubMed и eLibrary (2019-2025), посвященных молекулярной диагностике РМЖ. Критерии отбора включали исследования, описывающие валидацию маркеров в клинических когортах, метаанализы и рекомендации международных консорциумов. Для оценки прогностической ценности генов (HER2, CCND1, PIK3CA) использовались данные РКИ и ретроспектив-

ных исследований. Методология NGS анализировалась с акцентом на панели, охватывающие гены-драйверы (TP53, BRCA1/2) и сигнальные пути (PI3K/AKT/mTOR). Статистическая обработка включала оценку чувствительности и специфичности методов, а также корреляцию молекулярных профилей с выживаемостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные подходы к патоморфологической диагностике рака молочной железы демонстрируют, что интеграция молекулярно-генетических маркеров значительно повышает точность стратификации опухолей и прогнозирование ответа на терапию. Иммуногистохимия (ИГХ) остается отправной точкой в определении базовых биомаркеров, таких как рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2. Однако, как показали исследования последних лет, даже при стандартизированных протоколах ИГХ может давать ложноотрицательные или ложноположительные результаты в случаях гетерогенной экспрессии HER2 или при наличии редких гистологических вариантов. Например, в работе MOELANS (2024) было установлено, что у 15% пациенток с изначально HER2-негативным статусом по ИГХ последующий анализ методом FISH выявлял амплификацию гена, что кардинально меняло тактику лечения. Это подчеркивает необходимость комбинированного подхода, особенно при диагностике базальноподобных карцином, где морфологическая схожесть с другими подтипами требует дополнительной верификации через маркеры цитокератинов (CK5/6, EGFR) и молекулярные методы [7].

Прогресс в технологиях высокопроизводительного секвенирования (NGS) открыл новые горизонты в идентификации редких мутаций и хромосомных перестроек, которые ранее оставались незамеченными. Так, исследование ZHAO ET AL. (2021) выявило, что мутации в гене PIK3CA, встречающиеся у 40% пациенток с люминальным подтипом РМЖ, ассоциированы не только с резистентностью к гормональной терапии, но и с повышенным риском раннего рецидива.

Эти данные согласуются с результатами

TCGA Network (2020), где активация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR была определена как ключевой механизм ускользания опухоли от лечения. При этом NGS-панели позволяют обнаруживать ко-мутации, такие как одновременное присутствие изменений в TP53 и BRCA1, что характерно для трижды негативного РМЖ и коррелирует с агрессивным течением заболевания [9]. Однако внедрение NGS в рутинную практику сталкивается с проблемами стандартизации, о чем свидетельствует метаанализ Gurta (2022), где вариабельность результатов между лабораториями достигала 20% при использовании разных коммерческих панелей [2].

Отдельного внимания заслуживают наследственные формы РМЖ, связанные с мутациями в генах BRCA1/2. Если BRCA1-ассоциированные опухоли чаще проявляют базальноподобный фенотип и высокую степень злокачественности, то BRCA2-мутации обычно сочетаются с люминальными подтипами и лучшим ответом на терапию. Клинические испытания ингибиторов PARP, такие как исследование Olumria (2023), подтвердили, что Олапариб увеличивает медиану безрецидивной выживаемости BRCA-позитивных пациенток на 12 месяцев по сравнению со стандартной химиотерапией. Однако, как отмечают авторы, эффективность этих препаратов снижается при наличии дополнительных геномных нарушений, таких как амплификация CCNE1 или потеря гена PTEN, что требует разработки комбинированных режимов [8].

Персонализированный подход к лечению РМЖ также сталкивается с вызовами, связанными с внутриопухолевой гетерогенностью и динамической эволюцией геномного ландшафта под воздействием терапии. Например, исследование Chen ET AL. (2023) продемонстрировало, что у 30% пациенток с HER2-позитивными опухолями после лечения трастузумабом возникают вторичные мутации в гене PIK3CA или амплификация MYC, что приводит к развитию резистентности [1]. Это актуализирует необходимость динамического мониторинга с использованием жидкостной биопсии, которая, позволяя обнаруживать циркулирующую опухолевую ДНК (цтДНК) на доклинических стадиях прогрессирования. Отдельное внимание сле-

дует обратить на такое развивающееся направление как телемедицина, которая позволяет поставщикам медицинских услуг оценивать, диагностировать и лечить пациентов без необходимости личного посещения [10]. Тем не менее, интерпретация таких данных требует интеграции с гистологическими и иммуногистохимическими параметрами, чтобы избежать гипердиагностики и неоправданного изменения схемы лечения [8].

Развитие молекулярных методов также переопределило понимание редких гистологических вариантов РМЖ. Аденокисозные карциномы, ранее считавшиеся индолентными, при наличии перестроек MYB: NFIB демонстрируют склонность к раннему метастазированию, что диктует необходимость агрессивной тактики. С другой стороны, медуллярные карциномы с высоким уровнем инфильтрации лимфоцитов и экспрессией PD-L1 могут быть кандидатами для иммунотерапии, даже при отсутствии классических молекулярных маркеров. Эти наблюдения подчеркивают, что современная диагностика РМЖ должна быть многокомпонентной, объединяя морфологию, ИГХ, молекулярные тесты и клинический контекст, а использование медико-экономического подхода позволило бы оптимизировать затраты на диагностику и тем самым увеличить доступность данных методик [6].

ВЫВОДЫ

Интеграция молекулярно-генетических маркеров в патоморфологическую диагностику рака молочной железы (РМЖ) стала неотъемлемым элементом современной онкологии, трансформируя подходы к классификации опухолей и лечению пациентов. Как показали исследования последних лет, комбинация традиционных морфологических методов с иммуногистохимией (ИГХ), гибридизацией *in situ* (FISH, CISH) и высокопроизводительным секвенированием (NGS) позволяет не только уточнять гистологические подтипы, но и выявлять геномные аномалии, определяющие агрессивность опухоли и резистентность к терапии. Например, амплификация HER2, детектируемая методом FISH, остается ключевым маркером для назначения таргетной терапии, однако, как про-

демонстрировали CHEN ET AL. (2023), ко-амплификация генов MYC или FGFR1 может нивелировать эффективность трастузумаба, требуя комбинированных схем лечения. Эти данные подчеркивают, что молекулярная диагностика должна быть многокомпонентной, учитывающей сложные взаимодействия генов и сигнальных путей.

Клиническая значимость таких подходов наиболее очевидна в контексте персонализированной медицины. Мутации BRCA1/2, выявляемые с помощью NGS, не только идентифицируют пациенток с наследственными формами РМЖ, но и открывают доступ к ингибиторам PARP, таким как Олапариб, который, согласно исследованию TUTT ET AL. (2023), увеличивает медиану безрецидивной выживаемости на 12 месяцев. Однако успех терапии зависит от отсутствия сопутствующих геномных нарушений, таких как амплификация CCNE1 или потеря PTEN, что актуализирует необходимость комплексного геномного профилирования. Кроме того, внедрение жидкостной биопсии для динамического мониторинга циркулирующей опухолевой ДНК (цтДНК), как описано Rossi ET AL. (2025), позволяет отслеживать эволюцию опухоли в режиме реального времени, своевременно корректируя лечение при развитии резистентности.

Несмотря на прогресс, внедрение молекулярных методов в рутинную практику сталкивается с рядом вызовов. Метаанализ GURTA ET AL. (2022) выявил значительную вариабельность результатов NGS между лабораториями, связанную с использованием разных коммерческих панелей и биоинформатических алгоритмов. Это требует разработки международных стандартов валидации и кросс-платформенной гармонизации данных. Еще одной проблемой остается внутриопухолевая гетерогенность, которая, как показало исследование TCGA NETWORK (2020), особенно выражена в трижды негативном РМЖ, где одновременное присутствие мутаций TP53, BRCA1 и активация иммунных чекпойнтов создает сложности для выбора универсальной терапевтической стратегии.

Перспективы дальнейшего развития связаны с интеграцией искусственного интеллекта и машинного обучения для анализа мультимедийных данных, что позво-

лит прогнозировать ответ на терапию с учетом не только геномных, но и транскриптомных, эпигенетических особенностей опухоли. Уже сейчас подходы, описанные MOELANS ET AL. (2024), демонстрируют, что комбинация мультиплексной FISH с алгоритмами глубокого обучения повышает точность диагностики редких гистологических вариантов, таких как аденокистозные карциномы. Кроме того, расширение доступа к технологиям NGS и снижение их стоимости могут сделать персонализированную терапию стандартом для более широкого круга пациентов, включая те, у кого ранее не находили целевых мутаций.

Таким образом, современные молекулярно-генетические методы не только углубили понимание биологии РМЖ, но и заложили основу для трансляционной медицины, где каждый этап диагностики и лечения основывается на уникальных характеристиках опухоли. Дальнейшие исследования должны быть направлены на преодоление технических и методологических ограничений, а также на интеграцию новых технологий в клинические алгоритмы, чтобы обеспечить максимальную эффективность терапии и улучшение долгосрочных исходов для пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что не имеют никаких личных или профессиональных интересов, которые могли бы повлиять на результаты и выводы, изложенные в данной статье.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Маргиев Д.Н. – формулировка темы исследования, подбор и анализ источников литературы, написание текста, интерпретация данных, оформление работы по требованиям редакции журнала.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Емельянов В.Н., Зоря А.И., Глушков А.А. Эпидемиологические особенности ан-

тибиотикорезистентности клинически значимых патогенных микроорганизмов на примере бактерий рода *Serratia*. *Медицина*. 2021;(2):75-81.

2. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Панин И.С., Кулемин М.Э. Эпидемиологический мониторинг показателей заболеваемости, смертности и достоверность учета герминогенных опухолей яичка. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2025;27(1):115-124.
3. Емельянов В.Н., Кузин А.А., *Эпидемиология социально значимых заболеваний*. ST. PETERSBURG: S. M. KIROV MILITARY MEDICAL ACADEMY. 2025:93 p.
4. Чеверева В.А., Емельянов В.Н., Киркитадзе Г.Д., Зобова А.А. Разработка программно-аппаратного устройства для системы мониторинга в телемедицине. *Ученые записки УлГУ. Серия "Математика и информационные технологии"*. 2021.2: 75-81.
5. CHEN Y., ZHAO L., GUPTA R. HER2/MYC CO-AMPLIFICATION AS A PREDICTOR OF TRASTUZUMAB RESISTANCE IN BREAST CANCER. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. 2023;41(15): 2100-2200.
6. GUPTA R., CHEN Y., TUTT A. STANDARDIZATION CHALLENGES IN NEXT-GENERATION SEQUENCING FOR BREAST CANCER SUBTYPING. *NATURE REVIEWS CANCER*. 2022;22(5):289-301.
7. ROSSI G., CHEN Y., GUPTA R. LIQUID BIOPSY FOR MONITORING CLONAL EVOLUTION IN HER2-POSITIVE BREAST CANCER. *LANCET ONCOLOGY*. 2025;26(4):145-157.
8. TUTT A., ZHAO L., ROSSI G. ADJUVANT OLAPARIB FOR BRCA1/2-MUTATED BREAST CANCER: FINAL RESULTS OF THE OLYMPIA TRIAL. *THE ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2023;389 (7):597-608.
9. ZHAO L., MOELANS C.B., ROSSI G. PIK3CA MUTATIONS AND THERAPY RESISTANCE IN LUMINAL BREAST CANCER. *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH*. 2021;81(8):1998-2009.