

# Талазопаріб у лікуванні раку грудної залози. Аналіз даних з реальної клінічної практики

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31058

Рак грудної залози (РГЗ) переважає серед онкологічних захворювань та інших причин смертності у жінок в Україні, незмінно випереджаючи іншу онкопатологію. При ранньому виявленні РГЗ зазвичай має сприятливий прогноз. Напроти, метастатичне захворювання, хоча й піддається лікуванню, залишається практично невиліковним із загальною виживаністю (ЗВ) приблизно 3 роки та 5-річною — лише у 25% [1]. Поліпшена доступність усе більш ефективних системних терапевтичних методів поєднано з раннім виявленням позитивно впливає на показники виживаності, хоча лікування пацієнтів з метастатичним (м)РГЗ все ще зосереджено, в першу чергу, на подовженні виживаності та підтримці якості життя [2]. Але, незважаючи на збільшення кількості жінок, що живуть із мРГЗ, та варіантів їх лікування, про результати в рутинній клінічній практиці відомо замало [3]. Це особливо вірно для лікування поза стратегіями 2-ї або 3-ї лінії та тягаря побічних дій, тактика щодо яких під час клінічних досліджень може відрізнитися. У таких умовах аналіз даних з реальної клінічної практики є життєво важливим для покращання лікування РГЗ.

**Ключові слова:** рак грудної залози; рецептори до гормонів (естрогену, прогестерону), людського епідермального фактора росту 2-го типу; мутації *gBRCA1*, *gBRCA2*, *sBRCA1*, *sBRCA2*; інгібітори PARP; талазопаріб; Талзенна; EMBRACA; дані реальної практики.

РГЗ продовжує залишатися провідною за розповсюдженням онкопатологією: в Україні у 2021 р. на нього приходилося 22% усіх нових випадків [4]. У загальній нозологічній структурі смертності цей вид раку також переважає: у 2021 р. він спричинив 4769 смертей серед жінок, тобто 20% усіх летальних випадків унаслідок злоякісних новоутворень. Фактори ризику розвитку РГЗ включають сімейний анамнез, вік, чинники навколишнього середовища та способу життя, а також гормональні впливи. Ризик розвитку РГЗ приблизно у 2 рази вищий, якщо захворюванням уражений один з родичів 1-го ступеня, і підвищується у 5 разів, якщо родич хворів на РГЗ у молодому віці [5].

При цьому до 10% пацієнтів із РГЗ мають успадковані (гермінальні, зародкові) мутації ДНК, що часто призводять до втрати функції генів, пов'язаних із відновленням ДНК та активацією контрольних точок клітинного циклу. Решта ~90% випадків спричинені набутими (соматичними) генетичними та епігенетичними змінами [6].

Загалом, вибір лікування РГЗ базується на клінічних характеристиках, історії хвороби та перевагах для пацієнта [3]. На обрання варіантів також впливає статус рецепторів до гормонів (естрогену, прогестерону) та людського епідермального фактора росту 2-го типу (human epidermal growth factor 2 — HER2) пухлини.

Також слід взяти до уваги, що гермінальні мутації з втратою функції у 2 важливих генах сприйнятливості до РГЗ, які мають вирішальне значення для відповіді на пошкодження ДНК, — *gBRCA1* і *gBRCA2*, виявляють принаймні у 5% пацієнтів з РГЗ і приблизно у 30% пацієнтів з позитивною сімейною історією РГЗ або яєчників [5, 7]. У носіїв мутацій *gBRCA1* або *gBRCA2* ризик розвитку РГЗ до досягнення віку 80 років досягає 70% порівняно з 10% ризиком для жінок у загальній популяції [8, 9]. Аномалії типу *gBRCA* особливо поширені в певних популяціях, наприклад, серед євреїв-ашкеназів. У той же час мутація *BRCA1/2* виявляється лише як соматична у 10% пацієнтів із мРГЗ та місцево-поширеним (мп)РГЗ. Соматичні мутації *BRCA* (*sBRCA*) розпізнаються ще досить рідко і вважаються недостатньо використаною можливістю для додаткової цільової терапії. Деякі дослідження, включаючи описане нижче ViTAL, поступово заповнюють цей пробіл.

Мутації *BRCA* і стан гормональних рецепторів взаємопов'язані. Так, аномалії типу *gBRCA* мають до 23% пацієнтів із потрійно негативним (ПН) РГЗ і приблизно 5% — із HR+. При цьому особи з аномалією *gBRCA1* мають більшу ймовірність розвитку потрійного негативного РГЗ, тоді як з *gBRCA2* — гормонопозитивного (HR+) РГЗ [5].

Для клітин із патогенними мутаціями в генах *BRCA 1/2* характерним є дефіцит механізму відновлення дволанцюгового

розриву ДНК (шляхом гомологічної рекомбінації), внаслідок чого настає значна залежність від шляху відновлення одностанцюгового розриву, який регулюється ферментом полі(аденозиндифосфат-рибоза)полімеразою (Polyadenosine 5'-diphosphoribose — PARP). Тому інгібування PARP у клітинах з мутацією *BRCA1/2* спричиняє їх загибель внаслідок накопичення незворотних пошкоджень ДНК [10].

Наявність мутацій *gBRCA 1/2* пов'язана з більш молодим віком при встановленні діагнозу, агресивним перебігом захворювання та вищим ризиком його рецидиву [11]. Донедавна основою лікування пацієнтів із ПНРГЗ та мутацією *gBRCA* була хіміотерапія, тоді як при HR+ пухлинах із мутацією *gBRCA* — гормональна терапія [12]. Однак, незважаючи на агресивне лікування, у багатьох пацієнтів виявляють рецидив або віддалені метастази уже при початковому діагнозі. Отже, доступність ефективних пероральних лікарських засобів, направлених на інгібування PARP, є надзвичайно важливою з огляду на незадоволену потребу у варіантах терапії при наявності мутацій *gBRCA 1/2* [5].

Так, тест на *gBRCA*, який має встановлену прогностичну роль в оцінці ризику РГЗ, може бути використаний для планування терапії. Зокрема, рекомендації Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) щодо мРГЗ передбачають врахування статусу *gBRCA1/2* у пацієнтів із HER2-негативним захворюванням [13]. Також тестування для планування терапії підтримано в оновлених рекомендаціях щодо РГЗ Національної загальної онкологічної мережі, США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) [14].

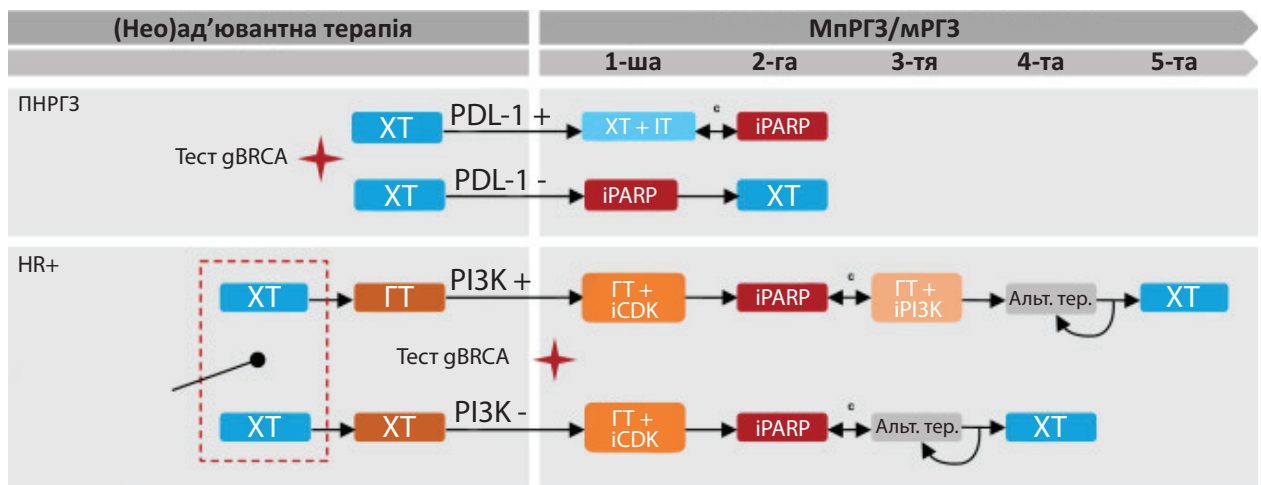
Пропоновані стратегії щодо виявлення мутацій *gBRCA* та терапії інгібіторами PARP у пацієнтів з HER2-негативним РГЗ наведено в рис. 1.

## ІНГІБІТОРИ PARP

У 2018–2019 рр. в США (в Україні у 2020 та 2021 рр. відповідно) зареєстровано 2 інгібітори PARP для лікування дорослих пацієнтів із патогенною або умовно патогенною мутацією *gBRCA* при HER2-негативному РГЗ — олапаріб і талазопаріб. Відмінності між цими препаратами включають активність захоплення PARP і деякі особливості профілів безпеки.

Зокрема, талазопаріб (препарат Талзенна, що представляє компанія «Пфайзер») — це інгібітор PARP, схвалений для лікування дорослих з HER2-негативним мРГЗ або мРГЗ за наявності патогенної або умовно-патогенної мутації *gBRCA* (табл. 1). Доклінічні дослідження свідчать, що талазопаріб є дуже потужним інгібітором PARP із сильним каталітичним інгібуванням та активністю захоплення PARP приблизно в 100 разів вищою, ніж у інших інгібіторів PARP [15]. Для відбо-

1



**Рис. 1.** Можливі стратегії лікування РГЗ з мутацією *gBRCA* при HER2-негативному РГЗ (пропозиція Cortesi L. та співавторів на основі схвалених у Європі та США рекомендацій щодо лікування та показань до медичного застосування препаратів) [5]. Червоною зіркою позначений можливий момент тестування на мутації *gBRCA*; ХТ — хіміотерапія; ГТ — гормональна терапія; ІТ — імунна терапія; PDL-1 — ліганд білка програмованої клітинної загибелі; іP13K — інгібітор фосфоінозитол-3-кінази (наприклад аллелісіб); CDK — інгібітори циклін-залежних кіназ (палбоцикліб, рибоцикліб); подвійно спрямовані стрілки — порядок призначення може бути різним; Альт. тер. — терапія, альтернативна іP13K та ХТ (наприклад еверолімус + ЕТ). Зворотна стрілка означає, що пацієнт може отримати більше однієї лінії альт. тер. [5]

**Таблиця 1.** Властивості та особливості талазопарібу

Назви діючої речовини та препарату	Талазопарібу тозилат, Талзенна (Talzenna)
Фармакотерапевтична група	Інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X60
Механізм дії	Інгібітори PARP1 і PARP2, які відіграють роль у відновленні ДНК
Фармакодинаміка	Селективна протипухлинна активність щодо клітин з дефіцитом BRCA1 або BRCA2
Фармакокінетика	Лінійна; концентрація в плазмі крові максимальна через 1–2 год; досягає рівноважного стану протягом 2–3 тиж
Найчастіша побічна реакція	Анемія

ру пацієнтів, яким буде призначено лікування РГЗ препаратом талазопарібу, необхідно проводити виявлення патогенної або умовно-патогенної мутації *gBRCA* у лабораторії з відповідним досвідом та використанням валідованого методу.

Рекомендована доза препарату талазопарібу становить 1 мг перорально 1 раз на добу разом із їжею або окремо. Для зниження дози доступні капсули по 0,25 мг. Терапію слід продовжувати до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності.

Талазопаріб є потужним інгібітором PARP (зокрема PARP-1 і -2). *In vitro* спорідненість зв'язування талазопарібу з ізоформами PARP-1 і -2 була подібною (1,2 і 0,9 нмоль/л). Крім того, концентрація, при якій відбувалося 50% неінгібування PARP-1, була більш ніж у 3 рази нижчою для талазопарібу порівняно з інгібіторами PARP олапарибом, рукапарибом і веліпарибом (0,57 проти 1,94, 1,98 і 4,73 нмоль/л відповідно). У концентрації 10 мкмоль/л талазопаріб не стимулював і не інгібував жодних інших досліджуваних рецепторів, іонних каналів або ферментів [16].

Талазопаріб чинив селективну протипухлинну дію *in vitro*, спрямовану на пухлинні клітини з мутаціями *BRCA1*, *BRCA2* із ефективністю, що у 20–200 разів вища порівняно із олапарибом, рукапарибом і веліпарибом [17].

**КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАЛАЗОПАРІБУ**

У дослідженні I фази монотерапія талазопарібом (1 мг 1 р/добу) сприяла частоті об'єктивної відповіді у 50% та клінічної користі (відсоток пацієнтів, які досягли повної, часткової відповіді або принаймні стабілізації захворювання) на рівні

86% через 24 тиж у 18 пацієнтів із мутацією *BRCA1/2 (gBRCA)*, пов'язаною з прогресуючою формою РГЗ. Найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними з талазопарібом, були анемія, тромбоцитопенія й легка та помірна втома [18].

У дослідженні II фази ABRAZO (*ClinicalTrials.gov*, NCT02034916) талазопаріб також виявив протипухлинну активність у 2 когортах пацієнтів із метастатичним РГЗ та мутацією *gBRCA*: частота об'єктивної відповіді становила 21% у пацієнтів, у яких раніше зафіксовано відповідь на хіміотерапію препаратами платини, і 37% у пацієнтів, які раніше отримували 3 або більше ліній хіміотерапії поширеного РГЗ, окрім препаратів платини [19].

За результатами дослідження III фази EMBRACA (NCT01945775) встановлено, що лікування талазопарібом порівняно з протокольною неспецифічною монохіміотерапією на основі платини за вибором лікаря (тобто капецитабін, ерибулін, гемцитабін або вінорельбін) забезпечує статистично значуще збільшення виживаності без прогресування (ВБП) на тлі застосування талазопарібу (медіана ВБП становила 8,6 проти 5,6 міс у групах талазопарібу та контролю відповідно; відношення ризиків (BP) 0,54; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,41–0,71;  $p < 0,001$ ) і значно вищу частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ) (62,6% проти 27,2%; BP 5,0; 95% ДІ 2,9–8,8;  $p < 0,001$ ). Медіана тривалості відповіді на терапію у групі талазопарібу становила 6,9 міс, тоді як у групі монохіміотерапії цей показник зафіксовано на рівні 3,9 міс.

Останнім часом кілька дослідників повідомили про характеристики пацієнтів, схеми лікування та його результати у пацієнтів із поширеним РГЗ, які приймали талазопаріб, у реальних умовах у Франції [20, 21], Туреччині [22] та США [23, 24].

**ДОСЛІДЖЕННЯ ViTAL**

1-м із досліджень за реальними даними стало ViTAL — амбіспективне (ретроспективний аналіз проспективної бази даних) багатоцентрове поздовжнє дослідження, метою якого є вивчення ефективності та безпеки талазопарібу в реальних умовах серед пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним HER2-РГЗ із sBRCA або gBRCA. Це дослідження охоплює 2 когорти:

- 1) пацієнти, включені до французької програми раннього доступу з листопада 2018 р. до вересня 2019 р. [20];
- 2) пацієнти, які отримували лікування відповідно до короткої характеристики продукту (Summary of Product Characteristics) після початку маркетингу препарату з грудня 2019 до жовтня 2021 р. [21].

Первинною кінцевою точкою була медіана часу до невідаті лікування (ЧНЛ) талазопарібом, визначеного як «час між датою першої та останньої дози або смерті».

Вторинними кінцевими точками були:

- безпека талазопарібу;
- ЧНЛ наступною терапією;
- ЗВ;
- тривалість контролю метастазів у центральну нервову систему (ЦНС) та час до їх місцевого лікування для пацієнтів із метастазами у ЦНС при включенні;
- задоволення пацієнтів лікуванням талазопарібом, оцінене за допомогою Анкети задоволеності терапією раку (Cancer therapy satisfaction questionnaire) на 3-му та 6-му міс.

Зроблено висновок, що значення первинної кінцевої точки у дослідженні ViTAL узгоджується з результатами дослідження EMBRACA (табл. 2). Так, медіана ЧНЛ для талазопарібу становила 8,6 міс у пацієнтів 1-ї та 9,1 міс — 2-ї когорти (рис. 2). Після припинення лікування 83% пацієнтів 1-ї когорти отримували наступне лікування з ЧНЛ 2,4 міс (95% ДІ 1,7–3,3). У 2-ї когорти ці показники становили 69% та 3,9 міс (95% ДІ 2,1–4,7) відповідно. Найпоширенішими наступними методами лікування були неплатинова (63%; 67%) і платинова терапія (23%; 6%) у 1-й та 2-й когортах відповідно.

Результати ViTAL в обох когортах відповідають таким, виявленим у дослідженні EMBRACA. Зокрема, у обох когортах:

- чим раніше розпочато лікування талазопарібом, тим вищою встановлено його активність;
- пацієнти із BRCA2 отримали більше користі, ніж із BRCA1;
- у частини пацієнтів із ПНРГЗ відповідь зберігалася протягом тривалого часу.

Так, у 1-й когорти 35% пацієнтів продовжували застосовувати талазопаріб через 12 міс після початку лікування. Також суттєво, що у 5 пацієнтів з мутацією *sBRCA* медіана ЧНЛ становила 9,1 міс [20].

Що стосується безпеки, 69 із 86 пацієнтів 1-ї когорти (80%) зазнали остаточного припинення лікування талазопарібом

через прогресування захворювання (87%), токсичність (7%), смерть, пов'язану з раком (3%), або з інших причин (1,5%). Принаймні одне побічне явище (ПЯ) зареєстроване у 71% пацієнтів. Гематологічні ПЯ (будь-якого ступеня тяжкості) виявляли у 44% пацієнтів (анемію — у 26%, тромбоцитопенію — у 10%, нейтропенію — у 8%). Найпоширенішими негематологічними ПЯ були алопеція (6%) і астения (5%). Пов'язані серйозні гематологічні ПЯ виникли у 8% пацієнтів, зокрема анемія — у 7%. Супутні серйозні негематологічні побічні ефекти (блювання, пієлонефрит) зафіксовані у 2% пацієнтів. Побічні ефекти, пов'язані з тимчасовим припиненням, модифікацією дози та остаточним припиненням прийому препарату, виникли у 38, 21 та 7% пацієнтів відповідно [20].

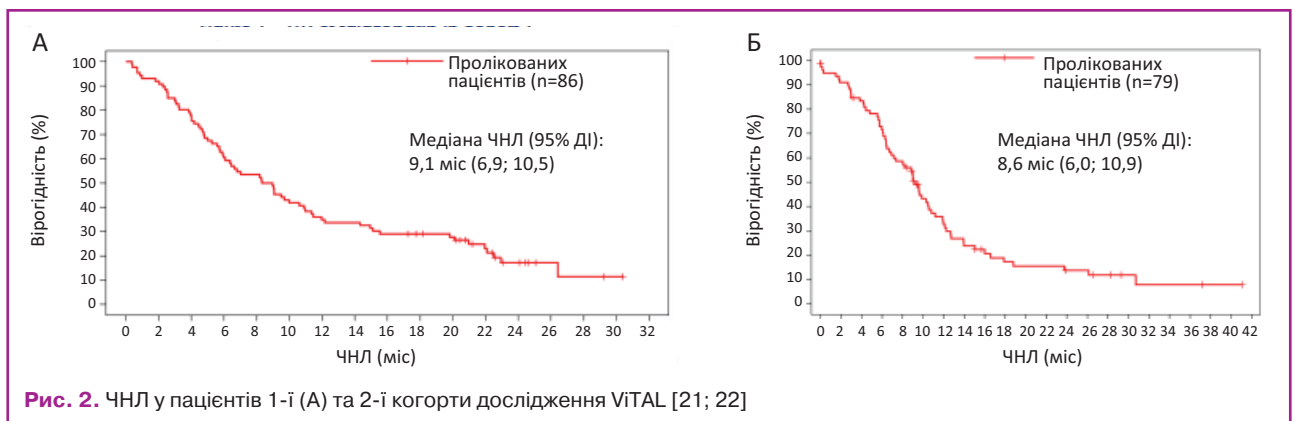
У 2-й когорти по меншій мірі 1 ПЯ зафіксоване у 74% пацієнтів: 41% — анемія, 19% — нейтропенія, 15% — тромбоцитопенія, 25% — астения, 19% — нудота, 11% — діарея, по 10% — головний біль та втома. Серйозні ПЯ, пов'язані з лікуванням, встановлені у 9% пацієнтів, зокрема анемія у 3% та тромбоцитопенія — у 4%. Модифікацію дози, тимчасове або постійне переривання лікування внаслідок непереносимості талазопарібу застосували у 33, 38 та 6% відповідно [21].

### ТУРЕЦЬКЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

10,6% пацієнтів досягли повної відповіді на терапію під час дослідження за реальними даними в Туреччині [22]. Важливо, що серед його учасників більше половини отримували лікування талазопарібом в якості терапії 4-ї та наступних ліній. Медіана реальної ВБП (рВБП) у всіх учасників була нижчою, ніж у дослідженнях EMBRACA та ViTAL, і становила 6,5 міс. Між тим серед тих, хто отримував талазопаріб в якості 1–3-ї ліній терапії, медіана рВБП була порівнянною із такою у EMBRACA та ViTAL — 9,9 міс. Частота об'єктивної відповіді (objective response rate — ORR) становила 31,9%, а контролю захворювання — 61,7%. Більше користі в цьому дослідженні, на відміну від ViTAL, отримали пацієнти з BRCA1 (ВБП 12,6 міс), ніж із BRCA2 (5,1 міс).

**Таблиця 2.** Основні параметри досліджень талазопарібу: III фази EMBRACA та IV фази за реальними даними (ViTAL (Франція), а також проведених у Туреччині та США) [20–25]

Ознака	EMBRACA	ViTAL, когорта 1	ViTAL, когорта 2	Турція, ранній доступ	США
Кількість учасників, що отримували талазопаріб	287	86	80	47	84
Медіана віку (років)	45	51	51	42	61
ПН	45%	47%	35%	36%	64%
Гормонопозитивний	55%	53%	65%	64%	36%
BRCA-1	46%	48%	64%	38%	64%
BRCA-2	54%	52%	32%	45%	36%
gBRCA	100%	94%	—	—	100%
ECOG PS 0 або 1	97,6	94%	85%	—	70%
Медіана ЧНЛ або рВБП (міс)	8,6 (рВБП)	8,6 (ЧНЛ)	9,1 (ЧНЛ)	6,5 (рВБП, усі учасники); 9,9 (рВБП, 1–3-тя лінії)	8,5 (ЧНЛ), 8,7 (рВБП)
Раніше отримали 1–3-тю, тільки 1-шу або ≥2 ліній хіміотерапії	37% (1-шу)	33% (1-шу)	36% (1-шу)	49% (1–3-тю); 51% (≥4)	89% (1–3-тю)
Не отримували хіміотерапії	39%	15%	38%	0	0



**Рис. 2.** ЧНЛ у пацієнтів 1-ї (А) та 2-ї когорти дослідження ViTAL [21; 22]

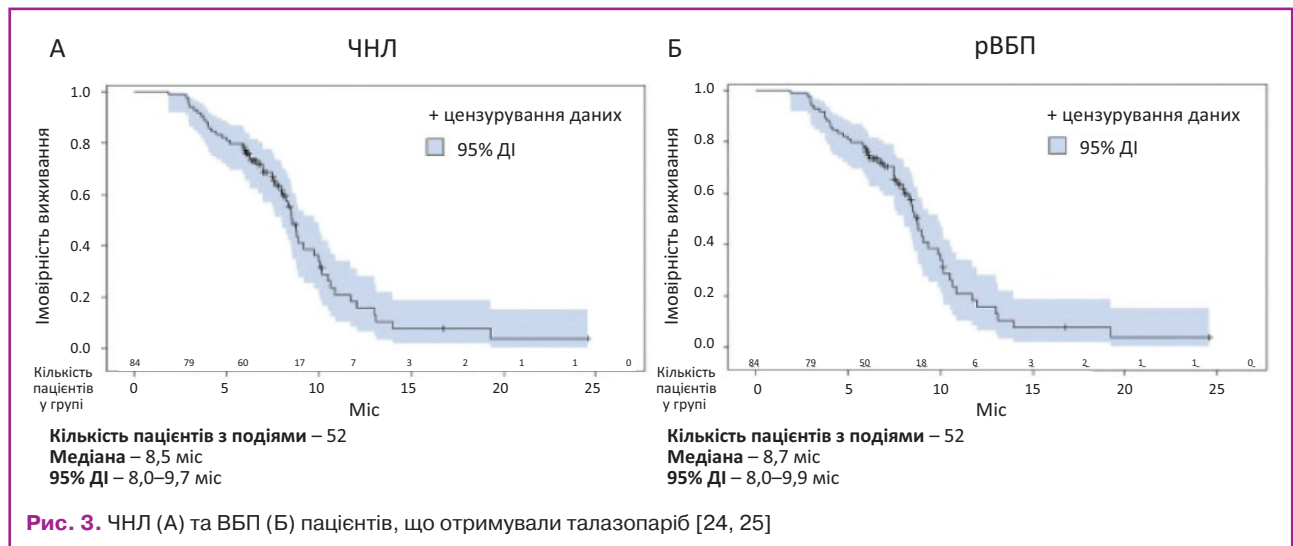


Рис. 3. ЧНЛ (А) та ВБП (Б) пацієнтів, що отримували талазопаріб [24, 25]

Принаймні 1 ПЯ виявлено у 61,7% пацієнтів, а токсичність 3–4-го ступеня — у 14 (29,8%). Найбільш поширеним ПЯ була гематологічна цитотоксичність.

### ДАНИ З США

У дослідженні за реальними даними з США пацієнти були старшими за віком (середній вік на початку лікування талазопарібом становив 62 проти 45 років у EMBRACA), мали гірший статус (2 та більше бали за ECOG на початку лікування талазопарібом мали 29,8% учасників проти 2,1% у EMBRACA) [23, 25]. Також більша частка учасників отримувала талазопаріб у пізніших лініях терапії (45,2% пацієнтів в американському дослідженні — у межах 3-ї або 4-ї лінії, тоді як у EMBRACA таких було 3,8%).

Незважаючи на ці відмінності, медіана ВБП і ЧОВ, що зафіксовані для цієї реальної когорти в США, узгоджувалися з даними для пацієнтів у групі талазопарібуму дослідження EMBRACA. Медіана ВБП талазопарібуму серед реальних пацієнтів у США становила 8,5 міс, а ЧОВ — 63,1%; у пацієнтів EMBRACA медіана ВБП для талазопарібуму становила 8,6 міс, а ЧОВ — 62,6% (рис. 3). Медіана ЗВ 11,6 міс від початку прийому талазопарібуму, що зафіксована в цьому реальному дослідженні, була нижчою, ніж медіана ЗВ 19,3 міс, що встановлена в дослідженні EMBRACA. Однак і пацієнти в дослідженні за реальними даними були старшого віку та з гіршим функціональним статусом.

Помітні відмінності між цим реальним дослідженням і EMBRACA встановлені також щодо частоти переливання компонентів крові під час лікування талазопарібом, зниження дози талазопарібуму або припинення його прийому. Серед пацієнтів, які приймали талазопарібум у дослідженні EMBRACA, 39,2% отримали щонайменше 1 переливання еритроцитів і 3,5% — тромбоцитів; показники в американському дослідженні становили 8,3 і 0,0% відповідно. Зниження дози талазопарібуму через побічні ефекти в дослідженні EMBRACA зафіксоване у 53,1 і 62,6% пацієнтів відповідно. У дослідженні, за даними реальної практики з США, 14,3% пацієнтів знизили дозу талазопарібуму з будь-якої причини, а 6,0% тимчасово припинили прийом препарату з будь-якої причини. Ці відмінності могли бути результатом вимог протоколу щодо підтримувальної терапії та модифікації дозування відповідно до рівня гемоглобіну в дослідженні EMBRACA, що можуть не відповідати рутинній клінічній практиці в реальних умовах.

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ

Терапія інгібіторами PARP є бажаним доповненням до арсеналу лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним HER2-негативним РГЗ з мутацією *gBRCA*. Пероральний прийом талазопарібуму, враховуючи його профіль безпеки та пов'язані показники якості життя, забезпечує кращі результати порівняно з хіміотерапією і потенційно може покращити прихильність пацієнтів.

Найбільш поширені побічні ефекти, які виявлено під час лікування інгібіторами PARP, загалом піддаються лікуванню, але пацієнти повинні перебувати під регулярним наглядом [5].

Майбутні напрямки застосування терапії інгібіторами PARP пов'язані із раннім виявленням соматичних мутацій *BRCA* та інших, які призводять до дефіциту гомологічного репараційного відновлення в первинних пухлинах і метастазах. Терапія інгібіторами PARP зараз досліджується у пацієнтів з мутаціями гена гомологічної репарації, відмінними від *gBRCA*, у неад'ювантних і ад'ювантних умовах [5]. Проте застосування терапії інгібіторами PARP на ранніх стадіях РГЗ та у пацієнтів без мутацій *gBRCA* потребує підтвердження ефективності у клінічних випробуваннях і ще має отримати ухвалення від регуляторних органів. Посилене виявлення генетичних аномалій на ранніх стадіях захворювання вимагатиме ширшого доступу до тестування, а також перевірки прогностичних моделей. Крім того, враховуючи, що інгібітори імунних контрольних точок, які спрямовані на ліганд програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) і його рецептор, зараз досліджуються в комбінації з інгібіторами PARP у пацієнтів з РГЗ, може бути доцільним додаткове визначення рівнів PD-L1 у пацієнтів. Отже, широке запровадження терапії талазопарібом, імовірно, матиме значні позитивні наслідки для лікування пацієнтів з РГЗ.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

### Talazoparib in the treatment of breast cancer. Analysis of the real-world evidence

**Abstract.** Breast cancer (BC) dominates the oncological morbidity and mortality of women in Ukraine, always ahead of other oncology. With early detection, BC usually has a favorable prognosis. In contrast, metastatic disease, although amenable to treatment, remains virtually incurable with an overall survival (OS) of approximately 3 years and a 5-year survival rate of only 25% [1]. The improved availability of increasingly effective systemic therapeutic methods combined with early detection has a positive effect on survival rates, although the treatment of patients with metastatic (m) HSCs is still primarily focused on prolonging survival and maintaining quality of life [2]. But, despite the increase in the number of women living with mBC and their treatment options, little is known about the results in routine clinical practice [3]. This is especially true for treatments outside of second- or third-line strategies and the burden of side effects, for which strategies may vary across clinical trials. In such conditions, the analysis of data from real clinical practice is vital to improve the treatment of the disease.

**Key words:** breast cancer (BRC); hormone receptors (estrogen, progesterone), human epidermal growth factor type 2; *gBRCA1*, *gBRCA2*, *sBRCA1*, *sBRCA2* mutations; PARP inhibitors; talazoparib; Talzenna; EMBRACA; real-world data.

Дар'я Полякова