



Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом: новые опции системной таргетной терапии

Д.А. Андреев^{✉1}, А.А. Завьялов^{1,2}

¹ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. У 15–20% больных рак молочной железы характеризуется отсутствием или незначительной экспрессией в злокачественных клетках молекулярных терапевтических мишеней-рецепторов трех ключевых типов: эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, рецепторы-2 эпидермального фактора роста человека (тройной негативный фенотип рака молочной железы – ТНПМЖ). В 2021 г. на конференциях Американского и Европейского обществ клинической онкологии (ASCO и ESMO), а также Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио (SABCS), проходившем с 7 по 10 декабря, озвучены важные достижения, касающиеся новых подходов к лечению неоднородной фракции больных ТНПМЖ. **Цель.** Найти и обобщить наиболее яркие итоги клинических исследований новых опций лечения больных ТНПМЖ по результатам работы SABCS – 2021.

Материалы и методы. Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской образовательной платформы MEDtalks (Хилверсум, Нидерланды) и базе PubMed/Medline. Анализировали результаты, опубликованные в 2021–2022 гг.

Результаты. Систематизированы некоторые итоги современных клинических исследований, посвященных лекарственной терапии пациентов с ТНПМЖ, дискутировавшиеся на SABCS – 2021 (7–10 декабря, Сан-Антонио, США). В настоящее время в мире получены многообещающие результаты инновационных клинических исследований по определению действенных подходов к выбору дифференцированной таргетной и иммунотерапии для лечения больных ТНПМЖ: OlympiA, KEYNOTE-522, cTAK TN II фазы, KEYNOTE-355, NIMBUS, исследование I фазы TROPION.

Заключение. Принимая во внимание молекулярную и гистологическую неоднородность ТНПМЖ, является целесообразным выделение подгрупп больных с определенными количественными и качественными клиническими характеристиками для дальнейшей идентификации эффективных схем персонализированного лечения. Проведение дополнительных клинических исследований и многофакторный анализ данных в подгруппах больных ТНПМЖ, а также индивидуализированных историй лечения путем применения современных методологических инструментов позволит приблизить решение задач по ведению данной категории больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный фенотип, дифференцированная терапия, таргетная терапия, клинические исследования, маркеры

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом: новые опции системной таргетной терапии. Современная Онкология. 2022;24(3):368–372. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201767

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное новообразование у женщин [1]. Известно, что у 15–20% больных РМЖ характеризуется отсутствием экспрессии в злокачественных клетках молекулярных терапевтических мишеней-рецепторов трех ключевых типов:

- 1) эстрогеновые рецепторы;
- 2) прогестероновые рецепторы;
- 3) рецепторы-2 эпидермального фактора роста человека (тройной негативный фенотип РМЖ – ТНПМЖ) [2].

Выбор алгоритмов системной лекарственной терапии для этих пациенток часто лимитируется назначением стандартных химиотерапевтических средств, а сам опухолевый процесс протекает особенно неблагоприятно, с высокой долей резистентных случаев.

Однако группа больных ТНПМЖ неоднородна по молекулярному профилю потенциальных мишеней и клиническим прогнозам. Так, при одновременном сочетании ТНПМЖ с наличием у пациентки наследственных мутаций BRCA1 и BRCA2 значительно возрастает риск возникновения рецидива, несмотря на применение всего арсенала химиотерапии в составе программы первичного лечения. Хотя доля таких пациенток невелика, поскольку встречаемость наследствен-

ных мутаций BRCA1/BRCA2 даже в целом при РМЖ не превышает 5–10%, неблагоприятный прогноз в этой подгруппе больных и очевидные трудности терапии требуют поиска новых вариантов системного лечения [3].

По состоянию на 2022 г. арсенал таргетных препаратов для лечения пациенток с ТНПМЖ и мутациями BRCA1/BRCA2 расширился с получением многообещающих результатов инновационных клинических исследований эффективности и безопасности PARP-ингибиторов (олапариб).

Гетерогенная популяция пациенток с ТНПМЖ также включает подгруппу больных с определяемым уровнем экспрессии PD-L1 в тканях опухоли. Это открыло возможности для разработки схем применения иммуноонкологических препаратов, например пембролизумаба – моноклональных антител, ингибирующих PD-1 (поверхностный белок иммунных и опухолевых клеток). Таким образом, в последнее время активно совершенствуются варианты таргетной и иммунотерапии ТНПМЖ, накапливаются инновационные знания об эффективных алгоритмах реализации их на практике.

В 2021 г. на итоговых конференциях Американского и Европейского обществ клинической онкологии (ASCO и ESMO) и Симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио (SABCS), проходившем с 7 по 10 декабря, озвучены важ-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Анатольевич** – ученая степень “doctor”, присужденная в Erasmus University Medical Center, врач-дерматовенеролог, вед. науч. сотр. научно-клинического отд. ГБУ НИИОЗММ ДЗМ. E-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0003-0745-9474

Завьялов Александр Александрович – д-р мед. наук, проф., врач-онколог, зав. научно-клиническим отд. ГБУ НИИОЗММ ДЗМ, рук. онкологического центра ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». E-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0003-1825-1871

✉ **Dmitry A. Andreev** – MD, PhD, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department. E-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0003-0745-9474

Aleksander A. Zavyalov – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, State Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0003-1825-1871

Triple-negative breast cancer: new options for systemic targeted therapy. A review

Dmitry A. Andreev^{✉1}, Aleksandr A. Zavyalov^{1,2}

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Russian State Research Center – Burnatsyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Abstract

Background. In 15–20% of patients, breast cancer is characterized by the absence or negligible expression in malignant cells of molecular therapeutic receptor targets of three key types: estrogen receptors, progesterone receptors, human epidermal growth factor receptor-2 (triple negative breast cancer – TNBC). At the 2021 conferences of the American and European Societies of Clinical Oncology (ASCO and ESMO) and the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), held from December 7 to 10, important advances in new approaches to the treatment of heterogeneous TNBC cohort were announced.

Aim. To find and summarize the most striking results of clinical studies on new treatment options for TNBC patients based on the SABCS 2021.

Materials and methods. We searched the databases of the digital medical education platform MEDtalks (Hilversum, The Netherlands) and the PubMed/Medline database and analyzed the results published in 2021–2022.

Results. We systematized some results of clinical studies on drug therapy in patients with TNBC, discussed at SABCS 2021 (December 7–10, San Antonio, USA). There are now promising results from innovative clinical studies worldwide to identify the optimal approach to the selection of differentiated targeted and immunotherapies for the treatment of TNBC patients: OlympiA, KEYNOTE-522, cTRAK TN Phase II, KEYNOTE-355, NIMBUS, TROPION Phase I study.

Conclusion. Considering the molecular and histological heterogeneity of TNBC, it is reasonable to identify subgroups of patients with some quantitative and qualitative clinical characteristics for further identification of effective personalized treatment regimens. Additional clinical studies and multivariate analysis of data in the subgroups of patients with TNBC, as well as individualized treatment cases, using current methodological tools will contribute to solving the issues in the management of this category of patients.

Keywords: breast cancer, triple negative phenotype, differentiated therapy, targeted therapy, clinical studies, markers

For citation: Andreev DA, Zavyalov AA. Triple-negative breast cancer: new options for systemic targeted therapy. A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(3):368–372. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201767

ные достижения, касающиеся новых подходов к лечению неоднородной фракции больных ТНРМЖ [3]. Данное научное исследование выполнено с целью поиска и обобщения наиболее ярких итогов клинических исследований новых опций лечения больных ТНРМЖ [3].

Материалы и методы

Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой образовательной платформы MEDtalks.nl (Нидерланды) и PubMed/Medline. В поисковые строки вводили понятия: «рак молочной железы», «тройной негативный рак молочной железы», «иммунотерапия», «таргетная терапия». Анализировали результаты, опубликованные в 2021–2022 гг.

Результаты

Клиническое исследование OlympiA: применение ингибитора PARP в адъювантном режиме лечения HER2-негативного РМЖ

Применение ингибитора PARP продемонстрировало хорошие результаты в отношении клинических исходов у больных раком яичников, предстательной железы, поджелудочной железы и пациентов с метастатическим РМЖ при условии обнаружения мутаций BRCA1/2. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы – OlympiA изучалась эффективность и безопасность применения PARP-ингибитора олапариба в качестве дополнительной терапии у пациентов высокого риска с HER2-негативным ранним РМЖ и наличием мутаций BRCA1/2.

Результаты исследования доложены на конференции ASCO – 2021. Исследование охватывало 1836 пациентов с РМЖ II–III стадий. Пациенты разделены на 2 группы и получали стандартное первичное лечение, включающее хирургическое вмешательство до или после 6 циклов и больше неоадъювантной/адъювантной химиотерапии с лучевой терапией или без таковой. После завершения регионарного лечения и проведения системной терапии пациенты рандомизированы в группы, получавшие дополнительную адъювантную терапию олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в сутки (n=921) или плацебо (n=915) в течение 1 года. Приблизительно у 82% всех пациентов в каждой группе регистрировался ТНРМЖ [4, 5].

Применение дополнительной терапии олапарибом приводило к значительному улучшению безрецидивной выжива-

емости по сравнению с плацебо. Этот показатель через 1, 2 и 3 года соответственно составил:

а) для пациентов, получавших олапариб, – 93,3, 89,2 и 85,9%;

б) для пациентов из группы плацебо – 88,4, 81,5 и 77,1% [5, 6]. Не выявлено различий между группами в зависимости от рецепторного статуса опухоли и истории назначения предшествующей системной химиотерапии [6].

На Симпозиуме в Сан-Антонио – 2021 также представлены результаты оценки влияния терапии олапарибом на качество жизни пациенток в различные временные точки. По выводам исследователей, качество жизни пациенток, получавших олапариб, оставалось приемлемым, без выраженных изменений в отсроченном периоде [3].

Перечисленные результаты исследования OlympiA дополнены в новой презентации, представленной на конференции ESMO в марте 2022 г. В частности, оказалось, что применение олапариба статистически значимо улучшало общую выживаемость (ОВ) по сравнению с плацебо с отношением шансов (ОШ) 0,68 (98,5% доверительный интервал – ДИ 0,47, 0,97; $p=0,009$) [7]. Статистически значимый эффект в отношении 4-летней ОВ, однако, оказался не столь разительным, составив 89,8% по сравнению с 86,4% в группах олапариба и плацебо соответственно (разница: 3,4%; 95% ДИ – 0,1%, 6,8%).

Улучшения в выживаемости без признаков заболевания с элементами инвазии (IDFS) и выживаемости без признаков отдаленного метастазирования (DDFS) характеризовались следующими значениями: IDFS – ОШ 0,63 (95% ДИ 0,50, 0,78), 4-летняя IDFS – 82,7% по сравнению с 75,4% (разница: 7,3%; 95% ДИ 3,0%, 11,5%); DDFS – ОШ 0,61 (95% ДИ 0,48, 0,77), 4-летняя DDFS – 86,5% против 79,1% (разница: 7,4%; 95% ДИ 3,6%, 11,3%). Не выявлялись существенные различия в эффективности олапариба между подгруппами пациентов, включая подгруппу с гормон-рецептор+ (все ОШ<1,0). Спектр регистрируемых нежелательных явлений (НЯ) оставался в соответствии с заявленным профилем безопасности для олапариба. Среди НЯ G3+ с частотой >1% у пациентов в группе олапариба регистрировались анемия (8,7%), нейтропения (4,9%), лейкопения (3,0%), утомляемость (1,8%) и лимфоцитопения (1,3%). Проявления тяжелых (серьезных) НЯ и ранее заявленных НЯ, требующих особого внимания, не возрастали в группе пациентов, получавших олапариб.

Никаких новых проявлений или превышения заявленной частоты миелодиспластического синдрома или острого миелоидного лейкоза среди пациентов, получавших олапариб, не отмечено [7].

Клиническое исследование KEYNOTE-522: эффективность пембролизумаба у больных ТНРМЖ ранней стадии

В исследование III фазы KEYNOTE-522 включены 1174 пациента с операбельным ТНРМЖ II–III стадии. Важно заранее обратить внимание на достаточно интересный факт, что обнаруженное в данном исследовании преимущество пембролизумаба (речь идет в основном об улучшении бессобытийной выживаемости – БВ) оказывалось одинаковым во всех анализируемых подгруппах пациентов и не зависело от статуса предиктивного биомаркера – PD-L1 [3, 8]. При этом необходимо пояснить, что, по мнению отдельных авторов [8], порог PD-L1, принятый в анализе подгрупп KEYNOTE-522 ($\text{CPS} \geq 1$), может быть неоптимальным [8].

В исследовании KEYNOTE-522 пациенты рандомизированы в соотношении 2:1 для получения как неоадъювантной, так и адъювантной терапии пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 нед ($n=784$) или плацебо ($n=390$). Во время неоадъювантной фазы исследования пациенты получали пембролизумаб или плацебо в дополнение к химиотерапии карбоплатином/паклитакселом в течение 12 нед, а затем доксорубицином или эпирубицином плюс циклофосфамид в течение дополнительных 12 нед. После операции пациенты получали 9 дополнительных циклов адъювантной терапии пембролизумабом или плацебо [9].

Объединенными-первичными конечными точками стали морфологический полный ответ и БВ. Включение пембролизумаба в комбинированную неоадъювантную и адъювантную терапию ассоциировалось со статистически значимым и клиническим улучшением БВ на 37% (отношение рисков 0,63; $p=0,00031$) [9]. Преимущество от применения пембролизумаба оказалось одинаковым во всех подгруппах вне зависимости от стадии и статуса лимфоузлов. Выигрыш в показателе полного патоморфологического ответа составил 14% (65% vs 51%) [3]. Результаты исследования KEYNOTE-522 демонстрируют данные по эффективности пембролизумаба в сочетании с химиотерапией на основе препаратов платины в неоадъювантной терапии с последующим адъювантным введением пембролизумаба после операции в качестве нового стандарта лечения пациентов с ТНРМЖ [9]. Данные по ОВ еще не финализированы в этом исследовании [3].

На Симпозиуме в Сан-Антонио – 2021 обсуждалась доказательность результатов исследования KEYNOTE-522 с тщательным подгрупповым анализом: положительные лимфатические узлы (ЛУ) vs негативные ЛУ (II стадия vs III стадия), учет менопаузального статуса (пременопауза vs постменопауза) и т.д. Чувствительность изучалась в том числе путем изменения или адаптации анализа: исключались из первичного анализа пациенты, получавшие лечение не по протоколу (например, больные, получавшие капецитабин или пациенты с положительными краями резекции). После корректировки входных данных анализ проводили снова. Подтверждены предшествовавшие выводы об улучшении БВ при добавлении пембролизумаба, что свидетельствовало о релевантности результатов клинического исследования KEYNOTE-522 [3].

Огромный интерес вызывает обсуждение вопросов, касающихся развития НЯ и необходимости проведения терапии пембролизумабом в адъювантном режиме в подгруппе пациентов с выраженным патоморфологическим ответом на терапию пембролизумабом в неоадъювантном режиме [3].

Исследование cTRAK TN II фазы роли диагностики циркулирующей ДНК при раннем ТНРМЖ с целью инициации дополнительной терапии (пембролизумаб)

Целью проспективного клинического исследования c-TRAK TN являлась оценка возможности применения мо-

нитринга циркулирующей ДНК для выявления пациентов группы высокого риска прогрессирования заболевания после стандартного первичного лечения пациентов с ТНРМЖ, а также оценка эффективности пембролизумаба [10, 11]. Основная концепция дизайна исследования заключалась в определении пациентов высокого риска рецидива для назначения терапии пембролизумабом.

По доступным на сегодня сведениям, исследование c-TRAK TN является первой попыткой оценить клиническое значение мониторинга ctDNA для выбора дальнейшей тактики лечения пациентов с ранним TNBC на основе пембролизумаба. Тем не менее она оказалась безуспешной по нескольким причинам. На момент включения у пациентов отмечен относительно высокий уровень невыявленного метастатического заболевания, доказанного методами визуализации. Среди пациентов, включенных в группу пембролизумаба, 72% (23/32) уже имели на момент получения положительного результата анализа ctDNA распространенные метастатические очаги, выявленные путем сканирования. В исследовании c-TRAK TN II фазы пембролизумаб назначен лишь немногим пациентам, что не позволило оценить потенциальную эффективность лечения. По мнению исследователей-участников проекта, полученные результаты повлияют на разработку дизайна будущих испытаний, подчеркивая важность клинической разработки более чувствительных технологий и режимов мониторинга ctDNA [10].

По результатам прений на Симпозиуме в Сан-Антонио – 2021 отмечена оригинальность базовой концепции по изучению способов отбора пациентов с ранним ТНРМЖ высокого риска рецидива для назначения таргетной терапии, включающей анализ ctDNA (ликвидная биопсия), а также высказаны предположения [3] о необходимости поиска дополнительных критериев отбора пациентов для назначения таргетной терапии [3].

По литературным сведениям, в целом при раннем РМЖ негативные результаты анализа на ctDNA ассоциируются с более высокой частотой полного патологического ответа после неоадъювантного лечения и меньшим количеством рецидивов после радикального лечения [12]. Описаны исследования перспектив практического внедрения предиктивного анализа ctDNA-NGS с целью выявления резидуальных признаков заболевания после радикального хирургического вмешательства/медикаментозной терапии и определения дальнейших алгоритмов адъювантной фазы противоопухолевого лечения при ряде других солидных опухолей [13].

В клиниках интенсивно изучается прогностическая ценность при РМЖ различных подходов: анализ циркулирующих опухолевых клеток, ДНК (преимущественно анализ геномной нестабильности как относительно простой подход) и т.д. Показано, что количественные результаты применения таких подходов могут иметь независимое друг от друга предиктивное значение и информативность. Следовательно, для получения достоверного прогноза ОВ и лекарственной чувствительности при РМЖ жидкостная биопсия должна выполняться и оцениваться на основе комплексных/комбинированных оценочных технологий [14].

Клиническое исследование KEYNOTE-355: эффективность и безопасность терапии пембролизумабом у пациентов с местно-распространенным или метастатическим ТНРМЖ

На Симпозиуме в Сан-Антонио – 2021 обсуждались результаты определения оптимального «разделительного» уровня экспрессии PD-L1 (комбинированный показатель уровня позитивности – CPS) для назначения терапии пембролизумабом при распространенном или метастатическом ТНРМЖ [3].

В клиническое исследование III фазы KEYNOTE-355 включили 847 пациентов с местно-распространенным неооперабельным или метастатическим ТНРМЖ, ранее не получавших химиотерапию. Образцы опухолей оценивали по экспрессии PD-L1 на основе комбинированной положительной оценки (CPS), которая измеряет экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках, лимфоцитах и макрофагах.

Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для приема пембролизумаба каждые 3 нед (n=566) или плацебо (n=281) в дополнение к наб-паклитакселу, паклитакселу или гемцитабину/карбоплатину. Первичными комбинированными конечными точками стали ОВ и выживаемость без прогрессирования заболевания в 3 когортах пациентов, стратифицированных по экспрессии PD-L1: CPS \geq 10 (n=323), CPS \geq 1 (n=636) и популяция intent-to-treat – в большинстве исследований определяется как когорта пациентов, получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата (n=847) [9].

При обсуждении еще раз продемонстрировано, что исходный уровень CPS \geq 10 является определяющим при принятии решения о назначении пембролизумаба. Также анализ в подгруппах показал, что эффективность пембролизумаба коррелировала с CPS: чем выше CPS, тем лучше ответ на трастузумаб (в группе пациентов с CPS<10 эффект пембролизумаба почти не регистрировался, при 10 \leq CPS \leq 19 медиана ОВ – 20,3 мес; при CPS свыше 20 медиана ОВ – 24 мес) [3].

Обсуждаются возможности внедрения в ближайшее время перечисленных подходов к назначению пембролизумаба в клиническую практику [3].

NIMBUS: клиническое исследование II фазы комбинации ниволумаба и ипилимумаба при метастатическом гипермутированном HER2-отрицательном РМЖ

В клиническом исследовании NIMBUS воплощена оригинальная концепция применения двойной иммунотерапии у пациентов с РМЖ и высокой мутационной нагрузкой опухоли (MHO \geq 10 Mutations/Megabase [Mut/Mb]) [15].

В клиническое исследование NIMBUS включены 30 женщин (средний возраст 63 года) с метастатическим HER2-отрицательным РМЖ, которые ранее прошли до трех линий химиотерапии, но не получали предшествующую терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Пациентки получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед плюс ипилимумаб в дозе 1 мг/кг каждые 6 нед. Лечение продолжали до 2 лет, или до прогрессирования заболевания, или непереносимой токсичности [16].

При применении двойной иммунотерапии выживаемость без прогрессирования оказывалась выше в группе пациентов с MHO \geq 14 Mut/Mb (9,5 мес по сравнению с 1,4 мес) [16]. При среднем периоде наблюдения 9,7 мес у 5 женщин достигнут частичный ответ, что соответствует общей частоте 16,7% [16]. У 2 из 5 ответивших на терапию отмечался ТНРМЖ. У 1 ответившей на двойную терапию пациентки отмечалась PD-L1-позитивная опухоль. Обсуждаются значения MHO у пациентов с РМЖ, при которых двойная иммунотерапия может оказаться наиболее эффективной (MHO \geq 14 Mut/Mb) [3, 16].

В связи с возможной токсичностью двойной иммунотерапии дискутируется ее значение для изучаемой подгруппы пациентов (ТНРМЖ). Вместе с тем пока рано делать окончательные выводы о практическом значении рассмотренного подхода [3].

Клиническое исследование I фазы TROPION: эффективность датопотамба дерукстекана в подгруппе пациентов с метастатическим ТНРМЖ

На Симпозиуме в Сан-Антонио доложены результаты исследования TROPION-PanTumor01. Это первое открытое многоцентровое исследование I фазы с участием человека, в котором оценивается предварительная эффективность датопотамба дерукстекана у пациентов с солидными опухолями, включая метастатический ТНРМЖ [17].

Датопотамб дерукстекана (Dato-DXd) представляет собой экспериментальный конъюгат антитела с лекарственным средством (КАТЛс), направленный на TROP2 [17]. TROP2 – это опухоль-ассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала-2, который экспрессируется при всех вариантах РМЖ [18]. Высокая экспрессия TROP2 является неблагоприятным прогностическим фактором относительно ОВ при любых видах РМЖ [19].

Таблица 1. Результаты исследования TROPION-PanTumor01 по когорте пациентов с ТНРМЖ (источник: Daiichi Sankyo and AstraZeneca, 2021 [17])
Table 1. Results of the TROPION-PanTumor01 study for the TNBC cohort of patients (source: Daiichi Sankyo and AstraZeneca, 2021 [17])

Показатель эффективности	Все пациенты с ТНРМЖ (n=44)	Пациенты, не получавшие ранее КАТЛс на основе ингибитора топоизомеразы I (n=27)
ЧОО, абс. (%)	15 (34)	14 (52)
Полный ответ/частичный ответ (подтвержденный), абс.	14	13
Полный ответ/частичный ответ (ожидает подтверждения), абс.	1	1
Стабилизация заболевания, абс. (%)	17 (39)	9 (33)
Прогрессирование заболевания, абс. (%)	8 (18)	4 (15)
Частота достижения контроля над заболеванием, абс. (%)	34 (77)	22 (81)

Анализ эффективности датопотамба дерукстекана проведен в подгруппе пациентов (44 женщины) с метастатическим ТНРМЖ, у которых ранее применялись различные возможные варианты (до трех линий) стандартной системной терапии [3]. Пациенты с метастазами (интервал 1–10) получали в среднем около трех линий терапии: таксаны (91%), химиотерапия на основе платины (52%), иммунотерапия (43%), КАТЛс на основе ингибитора топоизомеразы I (30%; сацитузумаб говитекан, n=10; трастузумаб дерукстекана, n=2; патриумаб дерукстекана, n=1); ингибиторы PARP (16%) [20].

Объективный ответ наблюдался у 15 из 44 пациенток (частота объективного ответа – ЧОО – 34%), получавших датопотамб дерукстекана, – 6 мг/кг (n=42) и 8 мг/кг (n=2). В подгруппе из 27 пациенток (с измеримыми характеристиками опухоли – measurable disease), ранее не получавших КАТЛс на основе ингибитора топоизомеразы I, ЧОО на терапию датопотамбом дерукстеканом составила 52% [17]. Эти и другие итоги исследования суммированы в табл. 1.

Общий профиль безопасности датопотамба дерукстекана при применении у больных ТНРМЖ в исследовании TROPION-PanTumor01 соответствовал заявленному ранее. Никаких новых характеристик профиля лекарственной безопасности не отмечено. НЯ, обусловленные лечением (ТЕАЕ) и отмечавшиеся у 15% пациентов и больше, включали тошноту, стоматит, рвоту, утомляемость, алопецию, воспаление слизистой оболочки, запор, головную боль, снижение количества лимфоцитов, снижение количества нейтрофилов, лихорадку, анемию, зуд, гипокалиемию, диарею и кашель. ТЕАЕ G \geq 3, ассоциированные с проведением терапии, регистрировались у 23% больных. Случаев интерстициального поражения легких не отмечено.

Таким образом, актуальные результаты исследования TROPION-PanTumor01 подтверждают, что датопотамб дерукстекана является перспективной клинической разработкой для применения в качестве лекарственной терапии пациентов с ТНРМЖ, получавших лечение ранее.

Обсуждение

В данной научной работе систематизированы и представлены некоторые итоги современных клинических исследований, посвященных лекарственной терапии пациентов с ТНРМЖ, дискутировавшиеся на SABCS – 2021 (7–10 декабря, Сан-Антонио, США) и образовательной онлайн-площадке MEDtalks.nl (Нидерланды). В настоящее время в мире получены многообещающие результаты инновационных клинических исследований по определению действенных подходов к выбору дифференцированной таргетной и иммунотерапии для лечения больных ТНРМЖ.

Принимая во внимание молекулярную и гистологическую неоднородность ТНРМЖ, является целесообразным выделение подгрупп больных с определенными количественными и качественными клиническими характеристиками для дальнейшей идентификации эффективных схем персонализированного лечения.

Например, степень инфильтрации опухоли лимфоцитами (ИОЛ) является доступным и надежным предиктивным биомаркером. Новейшие результаты свидетельствуют о том, что выраженность ИОЛ коррелирует с реакцией как на цитотоксическое лечение, так и на иммунотерапию, особенно у пациентов с ТНРМЖ. Оценка ИОЛ на момент постановки диагноза позволяет врачу оценить прогноз и принять обоснованные решения, особенно в системах здравоохранения стран с доходами, не превышающими средние, перед назначением дорогостоящих иммунных анализов на экспрессию PD-L1 и других маркеров. Поднимается вопрос о включении оценки ИОЛ как при раннем, так и при прогрессирующем ТНРМЖ/HER2+ РМЖ в стандартную клиническую практику [21, 22].

В процессе развития опухолевого процесса при ТНРМЖ могут отмечаться дискордантность или конверсия молекулярного профиля важных клинических маркеров рака на ранних и поздних стадиях, а также патоморфологического профиля метастазов (PD-L1-статус, рецепторы к гормонам, HER2-статус и т.д.) [23–25].

В связи с изменением линейки экспрессирующихся молекулярных мишеней очевиден вопрос, касающийся необходимости пересмотра молекулярного портрета опухоли и адаптации пациент-ориентированной химио- или таргетной терапии в зависимости от результатов такого пересмотра. Целесообразно до конца определить предполагаемое значение молекулярной трансформации в целом для выбора терапии на различных этапах течения опухолевого про-

цесса. Все перечисленные аспекты еще только предстоит изучить. Проведение дополнительных клинических исследований и многофакторный анализ данных в неоднородных подгруппах больных ТНРМЖ позволит приблизить решение задач по ведению данной категории больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Zlokhachestvennyye novobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena-filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Андреев Д.А., Кашурников А.Ю., Завьялов А.А. Клинически значимые молекулярные маркеры в новой дифференцированной терапии рака молочной железы с тройным негативным фенотипом (РМЖ эр-/пр-/HER2-). Сборник научных трудов. М.: НИИОЗММ, 2020; с. 89-94 [Andreev DA, Kashurnikov Alu, Zav'yalov AA. Klinicheski znachimye molekuliarnye markery v novoi differentsirovannoi terapii raka molochnoi zhelezy s troinym negativnym fenotipom (RMZh er-/pr-/HER2-). Sbornik nauchnykh trudov. Moscow: NIOZMM, 2020; p. 89-94 (in Russian)].
3. MEDtalks, Tol J, Jager A, Smorenburg C, Konings I. SABCS 2021 journal deal 3. Triple negative Mammocarcinoma. Published 2021. Available at: <https://www.medtalks.nl/sabcs2021journaldeal3>. Accessed: 31.03.2022.
4. Altundag K. Some subgroups might get less benefit from adjuvant olaparib trial in high-risk, HER2-negative and germline BRCA2 BRCA1- or BRCA2-mutated early breast cancer patients. *J BUON*. 2021;26(5):2202.
5. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405. DOI:10.1056/NEJMoa2105215
6. Adjuvant Olaparib Improves Disease-Free Survival in Early, High-Risk, BRCA-Mutated, HER2- Breast Cancer. *Oncologist*. 2021;26 Suppl 3(Suppl 3):S3-4. DOI:10.1002/onco.13863
7. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, et al. VPI-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(5):566-8. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.008
8. Tarantino P, Corti C, Schmid P, et al. Immunotherapy for early triple negative breast cancer: research agenda for the next decade. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):23. DOI:10.1038/s41523-022-00386-1
9. Jacobson A. Pembrolizumab Improves Outcomes in Early-Stage and Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2022;27(Suppl. 1):S17-8. DOI:10.1093/oncolo/oyac014
10. National Library of Medicine. A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients (c-TRAK-TN). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03145961>. Accessed: 04.04.2022.
11. Turner N, Swift C, Jenkins B, et al. Abstract GS3-06: Primary results of the cTRAK TN trial: A clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect minimal residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high risk early stage triple negative breast cancer. *Cancer Res*. 2022;82:GS3-06. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS3-06
12. Sant M, Bernat-Peguera A, Felipe E, Margeli M. Role of ctDNA in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2). DOI:10.3390/cancers14020310
13. Larribere L, Martens UM. Advantages and Challenges of Using ctDNA NGS to Assess the Presence of Minimal Residual Disease (MRD) in Solid Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5698. DOI:10.3390/cancers13225698
14. MEDtalks International, Verschoor N. SABCS 2021 Circulerende tumorcellen en tumor-DNA als prognostische biomarkers. Published 2022. Available at: <https://www.medtalks.nl/sabcsnoortjeverschoor>. Accessed: 19.05.2022.
15. Barroso-Sousa R, Trippa L, Lange P, et al. Nimbus: A phase II study of nivolumab plus ipilimumab in metastatic hypermutated HER2-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):TPS1115. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS1115
16. Healio. Nivolumab plus ipilimumab shows benefit in metastatic HER2-negative breast cancer. Published 2021. Available at: <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20211210/nivolumab-plus-ipilimumab-shows-benefit-in-metastatic-her2negative-breast-cancer>. Accessed: 04.04.2022.
17. Daiichi Sankyo and AstraZeneca. Datopotamab Deruxetecan Continues to Show Promising Durable Response and Disease Control in Patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Published 2021. Available at: https://www.daiichisankyo.com/files/news/pressrelease/pdf/202112/20211207_E2.pdf. Accessed: 04.04.2022.
18. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO); Семглазова Т.Ю., Шарашендзе С.М. Новости в лекарственном лечении больных раком молочной железы по материалам виртуального конгресса ESMO2020. Published 2020. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru>. Ссылка активна на 04.04.2022 [Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO); Semiglazova TYu. Sharashenidze SM. News in the drug treatment of patients with breast cancer based on the materials of the virtual congress ESMO2020. Published 2020. Available at: <https://rosoncweb.ru>. Accessed: 04.04.2022 (in Russian)].
19. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(12):1623-49. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010
20. Daiichi Sankyo Inc. Datopotamab Deruxetecan Continues to Show Promising Durable Response and Disease Control in Patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Published 2021. Available at: <https://www.bloomberg.com/press-releases/2021-12-07/datopotamab-deruxetecan-continues-to-show-promising-durable-response-and-disease-control-in-patients-with-metastatic-triple>. Accessed: 07.04.2022.
21. El Bairi K, Haynes HR, Blackley E, et al. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):150. DOI:10.1038/s41523-021-00346-1
22. Loi S, Salgado R, Adams S, et al. Tumor infiltrating lymphocyte stratification of prognostic staging of early-stage triple negative breast cancer. *NPJ breast cancer*. 2022;8(1):3. DOI:10.1038/s41523-021-00362-1
23. McAnena PF, McGuire A, Ramli A, et al. Breast cancer subtype discordance: impact on post-recurrence survival and potential treatment options. *BMC Cancer*. 2018;18(1):203. DOI:10.1186/s12885-018-4101-7
24. Boman C, Zerdes I, Mårtensson K, et al. Discordance of PD-L1 status between primary and metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102257. DOI:10.1016/j.ctrv.2021.102257
25. Yao JH, Zhang WQ, Shao Y, et al. Molecular phenotype discordance between primary and synchronous metastatic lesions of breast cancer and its determinant role in guiding treatment decisions: a case report. *Am J Transl Res*. 2020;12(9):5866-73.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.10.2022