

Перспективы в терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы

И.П. Ганьшина✉, О.О. Гордеева, М.Ш. Манукян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Метастатический трижды негативный рак молочной железы (мТНРМЖ) представляет собой сложную задачу для химиотерапевта ввиду агрессивности заболевания, биологической гетерогенности опухоли, а также лимита опций терапии. Одобренные на сегодняшний момент препараты, в частности иммунотерапия и PARP-ингибиторы, позволили улучшить результаты лечения пациенток с мТНРМЖ. Тем не менее далеко не все пациентки являются кандидатами для этой терапии ввиду отсутствия подходящих точек приложения. В связи с этим большие надежды возлагаются на новые опции лечения, изучаемые в настоящий момент в клинических исследованиях. Представленный обзор суммирует данные по перспективным препаратам, продемонстрировавшим свою эффективность для этой сложной когорты пациенток, но еще не зарегистрированным в Российской Федерации, и позволяет сформировать представление о будущем алгоритме лечения пациенток с мТНРМЖ.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, иммунотерапия, конъюгированные препараты, АКТ-ингибиторы, атезолизумаб, лекарственная терапия

Для цитирования: Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Манукян М.Ш. Перспективы в терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 78–81. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200761

REVIEW

Opportunities for metastatic triple negative breast cancer therapy

Inna P. Ganshina✉, Olga O. Gordeeva, Mariam Sh. Manukian

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) is a difficult task for the chemotherapist in view of the disease aggressiveness, biological heterogeneity of the tumor, as well as the limit of therapy options. The approved modern drugs, such as immunotherapy and PARP inhibitors, have improved the treatment results in women with mTNBC. However, not all women are the candidates for this kind of therapy due to the lack of suitable points of application. In this context, high hopes are placed on the new treatment options currently being studied in clinical trials. The review summarizes data on advanced drugs that have demonstrated their efficacy in this multiplex group of women, but not yet registered at the territory of the Russian Federation. The review summarizes data on advanced drugs that have demonstrated their efficacy in this multiplex group of women, but not yet registered at the territory of the Russian Federation. The review summarizes data on advanced drugs that have demonstrated their efficacy in this multiplex group of women, but not yet registered at the territory of the Russian Federation.

Keywords: triple negative breast cancer, immunotherapy, conjugated drugs, AKT inhibitors, atezolizumab, drug therapy

For citation: Ganshina IP, Gordeeva OO, Manukian MSh. Opportunities for metastatic triple negative breast cancer therapy. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 78–81. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200761

Введение

Гетерогенность трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) ставит перед клиницистом сложную задачу по выбору оптимальной стратегии лечения [1–5]. И если для раннего и местного-распространенного рака молочной железы (РМЖ) существуют стандарты терапии, то для пациенток с распространенным процессом выбор опций лечения невелик [6–8], а единый алгоритм до сих пор не разработан. Ранее нами был представлен обзор по современным возможностям терапии метастатического ТНРМЖ (мТНРМЖ), который включал в себя препараты, одобренные для применения в Рос-

сийской Федерации [9]. Тем не менее на сегодняшний момент продолжается поиск новых мишеней и новых препаратов для лечения этой сложной группы пациенток.

Иммунотерапия

Атезолизумаб был первым иммуноонкологическим препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность у пациенток с мТНРМЖ в 1-й линии, увеличивая как выживаемость без прогрессирования (ВБП), так и общую выживаемость (ОВ) [10]. Атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом является стандартом 1-й линии лечения PDL-1-положительно-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Гордеева Ольга Олеговна – врач-онколог онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Манукян Мариам Шираковна – клин. ординатор отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: manukyanmariam6@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5084-4872

✉ Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Olga O. Gordeeva – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: helga.stolz@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8266-0218

Mariam Sh. Manukian – Clinical Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: manukyanmariam6@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5084-4872

го (SP 142, более 1% на иммунокомпетентных клетках IC) мТНPMЖ.

Еще один препарат из этой группы, изучавшийся при мТНPMЖ, – пембролизумаб. Ранее он был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) как первый препарат-агностик при наличии микросателлитной нестабильности (MSI), т.е. используемый вне зависимости от локализации опухоли. В регистрационном исследовании было малое число пациентов с мТНPMЖ, более того, в исследование включались интенсивно предлеченные пациенты [11].

Keynote-355 – это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, изучающее роль пембролизумаба в комбинации с химиотерапией (ХТ) для пациентов с местно-распространенным неоперабельным ТНPMЖ или мТНPMЖ, не получавших ранее лечения. Результаты исследования были опубликованы в журнале Американского общества клинической онкологии в 2020 г. [12].

В исследовании KEYNOTE-355 были включены 847 пациентов, которых рандомизировали в соотношении 2:1 для терапии пембролизумабом (200 мг каждые 3 нед) в комбинации с ХТ (по выбору исследователя – наб-паклитаксел, паклитаксел или гемцитабин/карбоплатин) или плацебо в комбинации с наб-паклитакселем, паклитакселем или гемцитабином/карбоплатином. У 75% пациенток каждой лечебной группы была выявлена экспрессия PD-L1 с показателем combined positive score (CPS) ≥ 1 ($n=425/566$ в группе пембролизумаба в комбинации с ХТ; $n=211/281$ в группе ХТ) и у примерно 38% пациентов – CPS ≥ 10 ($n=220/566$ в группе пембролизумаба в комбинации с ХТ; $n=103/281$ в группе ХТ).

Лечение продолжалось до 35 введений пембролизумаба/плацебо или до прогрессирования/непереносимой токсичности. Пациенты были стратифицированы по типу ХТ (таксаны против гемцитабина/карбоплатина), статусу PD-L1 (CPS ≥ 1 против < 1) и предшествующему (нео)адьювантному лечению ХТ того же класса. Первичными конечными точками были ВБП и ОВ у пациенток с экспрессией PD-L1 в опухоли (CPS ≥ 1 и CPS ≥ 10), а также у всех пациенток вне зависимости от экспрессии PD-L1 (популяция ИТТ). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО), длительность ответа и безопасность.

На момент среза данных для промежуточного анализа (11 декабря 2019 г.) медиана времени от рандомизации до анализа составила 25,9 мес в группе пембролизумаба в комбинации с ХТ и 26,3 мес в группе ХТ. Пембролизумаб в комбинации с ХТ существенно увеличивает медиану ВБП по сравнению с ХТ у пациенток с экспрессией PD-L1 в опухоли с CPS ≥ 10 (относительный риск 0,65; 95% доверительный интервал 0,49–0,86; $p=0,0012$). В группе пациенток с CPS ≥ 1 пембролизумаб в комбинации с ХТ также увеличивает медиану ВБП по сравнению с ХТ (медиана ВБП – 7,6 и 5,6 мес соответственно; относительный риск 0,74; 95% доверительный интервал 0,61–0,90; $p=0,0014$), однако эти результаты не достигли статистической достоверности.

В популяции ИТТ ВБП достоверно не различалась в двух группах. Данные по ОВ пока не опубликованы, но ожидаются в ближайшее время.

Профиль безопасности соответствовал известным данным по каждому режиму терапии; при этом новых сигналов в отношении безопасности получено не было. Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести, связанные с лечением, были отмечены у 96,3% пациенток, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с ХТ ($n=562$), и у 95,0% пациенток, получавших ХТ ($n=281$). НЯ 3–5-й степени тяжести, связанные с лечением, были отмечены у 68,1% пациенток, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с ХТ, и у 66,9% пациенток, получавших ХТ. НЯ, связанные с лечением, которые привели к прекращению терапии, были отмечены у 18,1% пациенток, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с ХТ, и у 11,0% пациенток, получавших ХТ. В группе пациенток, получавших лечение пембролизумабом в комбинации с ХТ, было отмечено два летальных исхода, связанных с лечением.

Иммуноопосредованные НЯ любой степени тяжести были отмечены у 25,6% пациенток в группе лечения пембролизума-

бом в комбинации с ХТ и у 6,0% пациенток в группе ХТ. В группе лечения пембролизумабом в комбинации с ХТ самым частым иммуноопосредованным НЯ был гипотиреоз (15,5%).

На основании результатов исследования KEYNOTE-355 пембролизумаб в комбинации с ХТ был зарегистрирован FDA 13.11.2020 в 1-й линии лечения мТНPMЖ с PD-L1-позитивным статусом (CPS ≥ 10 антитела 22C3).

Стоит отметить, что для двух разных иммунных препаратов использовались разные системы для предсказания эффекта. Так, для отбора пациентов, наиболее чувствительных к атезолизумабу, использовались антитела Ventana SP142, тогда как для предсказания эффективности пембролизумаба используется CPS (антитела 22C3). Это следует учитывать при назначении терапии, поскольку разные системы оценки экспрессии иммунных маркеров могут давать разные результаты и, таким образом, искажать представление о целесообразности назначения препарата.

Конъюгированные препараты

Конъюгированные препараты состоят из трех элементов: таргетного элемента, обеспечивающего доставку препарата к опухолевой клетке, химиопрепарата, обеспечивающего цитотоксический эффект, а также линкера, связывающего оба активных элемента между собой. Ранее такой препарат, трастузумаб эмтанзин (T-DM1), был одобрен для HER2-положительного РМЖ как при метастатическом процессе, так и в адьювантном режиме для пациентов с остаточной опухолью после проведения неоадьювантной химиотерапии [13, 14].

Еще один препарат – трастузумаб дерукстекан – был исследован для пациенток с предлеченным HER2-положительным мРМЖ и был впоследствии одобрен [15]. Препарат был также изучен и для HER2-low (расцениваемого обычно как HER2-негативный) РМЖ. В ранних фазах исследований препарат продемонстрировал ЧОО в 50%, а контроль над заболеванием – 85,3% [16]. На данный момент препарат изучается в исследовании III фазы по данному показанию (NCT03734029).

Сацитузумаб говитекан – это конъюгированный препарат, в котором таргетный элемент представлен антителом к антигену Trop-2 (trophoblastic cell surface antigen 2), который экспрессируется на поверхности многих опухолевых клеток [17]. Цитотоксический эффект обеспечивает SN-38, активный метаболит иринотекана.

В феврале 2019 г. были опубликованы результаты одногруппового многоцентрового исследования I/II фазы IMMU-132-01 [18], изучающего активность и безопасность сацитузумаба говитекана для лечения эпителиальных опухолей. Исследованы 108 пациентов с мТНPMЖ, которые до этого получили как минимум 2 линии лекарственной терапии по поводу метастатической болезни (медиана в группе включенных в исследование пациентов – 3 линии). Препарат вводился в дозе 10 мг/кг в дни 1 и 8 каждые 3 нед.

Первичной контрольной точкой была ЧОО. Вторичными контрольными точками были время до достижения эффекта, а также длительность ответа на терапию и безопасность.

ЧОО составила 33,3%, включая 3 случая полного ответа (2,8%). Клиническая эффективность составила 45,4%. Среди пациентов, имеющих ответ на терапию, медиана времени до регистрации эффекта равнялась 2 мес (момент первой оценки эффективности). Медиана длительности ответа составляла 7,7 мес. При заслепленной независимой оценке результатов ЧОО равнялась 34,3%, а длительность ответа на терапию – 9,1 мес. При подгрупповом анализе не было факторов, значимо влияющих на эффективность терапии (возраст, количество линий терапии, локализация метастазов).

Основными НЯ были тошнота (67%), диарея (62%, 8% – 3-й степени и более), рвота (49%), слабость (55%), нейтропения (64%, 42% – 3-й степени и более). Серьезные НЯ были отмечены у 32% пациентов (фебрильная нейтропения, диарея, тошнота, рвота и диспноэ). У 4 пациентов НЯ привели к смерти.

В связи с высокой эффективностью препарата в апреле 2020 г. он получил ускоренную регистрацию FDA [19]. Незадолго до этого исследование III фазы ASCENT было досрочно прекращено в связи со значимым превосходством исследуемого препарата. Детали исследования были представлены на конгрессе Европейского общества медицинской онкологии – 2020 [20].

Это было открытое рандомизированное исследование III фазы, целью которого было сравнить сацитузумаб говитекан с ХТ по выбору исследователя (капецитабин, эрибулин, винорелбин, гемцитабин). В исследование были включены 468 пациентов с мТНРМЖ, получившие до этого как минимум 2 линии лекарственной терапии по поводу метастатической болезни. В исследование не были включены пациенты, имеющие метастатическое поражение головного мозга.

Медиана ВБП составила 5,6 мес в группе исследуемого препарата против 1,7 мес в контрольной группе ($p < 0,0001$). Медиана ОВ составила 12,1 и 6,7 мес соответственно ($p < 0,0001$). ЧОО составляла 35 и 5% в пользу сацитузумаба говитекана. НЯ были сопоставимы с репортированными ранее, не было зарегистрировано смертей, связанных с исследуемой терапией.

Результаты, продемонстрированные в двух исследованиях, были признаны прорывом в терапии мТНРМЖ и вслед за регистрацией препарата были включены в клинические рекомендации по лечению мТНРМЖ.

АКТ-ингибиторы

Активация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR играет значительную роль в опухолевом росте [21]. На данный момент в клинической практике широко используются ингибиторы mTOR и ингибиторы PI3K при метастатическом люминальном РМЖ. Эти препараты находятся на ранних фазах клинических испытаний при мТНРМЖ, и на данный момент не существует убедительных данных об их эффективности при данном заболевании. В свою очередь, ингибиторы АКТ, ипатасертиб и капивасертиб, были изучены в клинических исследованиях II и III фаз.

Капивасертиб был изучен в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании II фазы РАКТ [22]. Всего были рандомизированы 140 пациентов с мТНРМЖ, ранее не получавших лечение по поводу метастатической болезни, в соотношении 1:1. Допускались пациенты с наличием метастазов в головном мозге при условии их стабильности. Первая группа получала паклитаксел 90 мг/м² дни 1, 8, 15 + капивасертиб 400 мг 2 раза в сутки дни 2–5, 9–12, 16–19, курс каждые 28 дней. Морфологический материал пациентов был оценен на наличие мутаций PTEN, а также изменений в сигнальном пути PI3K/AKT. Первичной контрольной точкой была ВБП. Вторичными контрольными точками были ОВ, ЧОО, клиническая эффективность, длительность ответа, а также безопасность. Группы были сбалансированы между собой практически по всем показателям, за исключением наличия висцерального поражения: 77,1% в группе плацебо vs 60% в исследуемой группе ($p = 0,04$).

Медиана ВБП в общей популяции составила 5,9 мес в группе капивасертиба против 4,2 мес в группе плацебо ($p = 0,06$, граница достоверности в данном исследовании была равна 0,1). Было показано, что среди пациентов с наличием изменений в сигнальном пути PI3K/AKT или изменениями PTEN медиана ВБП составила 9,3 мес против 3,7 мес в пользу исследуемого препарата ($p = 0,01$), тогда как в группе без таких изменений – 5,3 мес против 4,4 мес ($p = 0,61$).

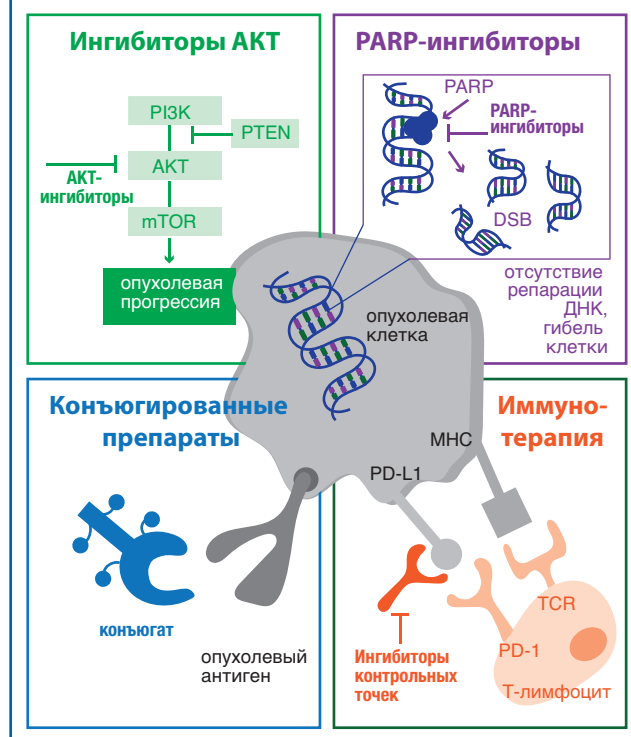
ЧОО (34,8% vs 28,8%) и длительность ответа на терапию (7,6 мес vs 7,3 мес) не отличались в обеих группах. ОВ в группе капивасертиба была 19,1 мес против 12,6 мес в группе плацебо ($p = 0,04$).

НЯ чаще отмечались в группе капивасертиба (97,1% против 91,4%), в том числе 3-й степени и более (54,4% против 25,7%). Самыми частыми НЯ в группе исследуемого препарата были тошнота (35,3%), стоматит (26,5%), диарея (72,1%), сыпь (41,2%), слабость (44,1%), рвота (19,1%). Наиболее частыми НЯ 3-й степени и более были диарея (13% vs 1% в группе плацебо), сыпь (4% vs 0% в группе плацебо), инфекция (4% vs 1%).

Итоги исследования III фазы CAPitello-290, которое подтвердит или опровергнет полученные в исследовании РАКТ результаты, ожидаются в ближайшее время [23].

Ипатасертиб был изучен в двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании II фазы LOTUS [24]. В него были включены 124 пациента с мТНРМЖ, не получавших до этого лечения по поводу метастатической болезни. Медиана ВБП в ИТТ-популяции составила 6,2 мес в исследуемой группе против 4,9 мес в контрольной группе ($p = 0,037$). Среди 48 пациентов с низкой экспрессией PTEN медиана ВБП состав-

Современные возможности терапии мТНРМЖ [26].
Modern therapy for metastatic triple negative breast cancer [26].



вила 6,2 и 3,7 мес соответственно ($p = 0,18$). У пациентов с отсутствием изменений в сигнальном пути PI3K/AKT разница в медиане ВБП также не достигла статистической достоверности: 5,3 против 3,7 мес ($p = 0,36$). Длительность ответа и ЧОО не различались в подгруппах, однако было отмечено, что в группе пациентов с активацией сигнального пути PI3K/AKT длительность ответа на терапию была численно больше в исследуемой группе: 11,2 против 6,1 мес. В этой же группе отмечена наибольшая ЧОО при использовании ипатасертиба – 50%.

На конференции San Antonio Breast Cancer Symposium в декабре 2020 г. были доложены результаты исследования III фазы IPAtunity 130, целью которого было оценить эффективность ипатасертиба в комбинации с паклитакселом в 1-й линии терапии мТНРМЖ [25]. Обнаруженные к настоящему времени результаты относились только к когорте А, т.е. к тем пациентам, которые имели те или иные изменения в сигнальном пути PI3K/AKT/PTEN.

В когорте А 255 пациенток были рандомизированы в соотношении 2:1, 1-я группа получала лечение с включением паклитаксела 80 мг/м² дни 1, 8, 15 и ипатасертиба 400 мг/сут дни 1–21, лечение каждые 4 нед, а 2-я группа получала комбинацию паклитаксела и плацебо. В обеих группах не было получено статистически значимых различий ни по медиане ВБП (7,4 мес против 6,1 мес), ни по наблюдаемым серьезным НЯ. Таким образом, ипатасертиб не может быть в дальнейшем рассмотрен как опция терапии в 1-й линии мТНРМЖ.

Заключение

Расширение наших знаний о биологии опухоли, а также об активирующих и супрессивных механизмах опухолевого роста открывает новые возможности терапии (см. рисунок). Большое количество проводимых клинических исследований не только дает шанс пациентам, принимающим в них непосредственное участие, но и создает перспективу терапии для остальных. Результаты представленных нами исследований позволяют в ближайшем будущем сформировать единый алгоритм лечения такого сложного и гетерогенного заболевания, как мТНРМЖ, и улучшить имеющиеся на сегодняшний момент результаты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 (19): 10869–874.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2750–67.
- Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 43.
- Bustein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (7): 1688–98.
- Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5533–40.
- Gradishar WJ, Anderson BQ, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (4): 452–78.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31 (12): 1623–49.
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 128–63 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennyye opukholy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 128–63 (in Russian)].
- Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Манукян М.Ш. Современные возможности терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы. Современная Онкология. 2020; 22 (4) [Ganshina IP, Gordееva OO, Manukyan MSh. Novel therapeutic strategies for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020; 22 (4): 56–61 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200495
- Schmid P, Ruqo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (1): 44–59.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357 (6349): 409–13.
- Cortes J, Cescon DW, Ruqo H, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl. 15): 1000.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367 (19): 1783–91.
- Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (7): 617–28.
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382 (7): 610–621.
- Kearn SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs* 2020; 80 (5): 501–8.
- Zhao W, Kuai X, Zhou X, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer. *Oncol Rep* 2018; 40 (2): 759–66.
- Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hzyi in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 741–51.
- U.S. Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan-hzyi for metastatic triple negative breast cancer. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-hzyi-metastatic-triple-negative-breast-cancer>. Accessed: 06.05.2020.
- Bardia A, Tolane SM, Loirat D, et al. ASCENT: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). ESMO Virtual Congress 2020, LBA17. Presented September 19, 2020.
- Guerrero-Zotano A, Mayer IA, Arteaga CL. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2016; 35 (4): 515–24.
- Schmid P, Abraham J, Chan S, et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (5): 423–33.
- Schmid P, Cortes J, Robson M, et al. Abstract OT2-08-02: Capivasertib and paclitaxel in first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: A phase III trial (CAPitello-290). *Cancer Res* 2020; 80 (Suppl. 4): OT2-08-02.
- Dent R, Antunes De Melo e Oliveira M, Isakoff SJ, et al. Final results of the double-blind placebo-controlled randomized phase II LOTUS trial of first-line ipatasertib plus paclitaxel for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. 2020 ESMO Breast Cancer Virtual Meeting. Abstract 1390.
- Dent R, Kim SB, Oliveira M, et al. Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib combined with paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer: Primary results from IPATunity130 Cohort A. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium.
- Lyons TG. Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20 (11): 82. DOI: 10.1007/s11864-019-0682-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU