

# Современные возможности 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

✉ganshinainna77@gmail.com

## Аннотация

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) остается наиболее агрессивным подтипом рака молочной железы. При наличии отдаленных метастазов медиана общей выживаемости не превышает 14 мес. ТНРМЖ – чрезвычайно гетерогенная группа опухолей, она включает в себя как высокочувствительные к химиотерапии опухоли, так и те, что требуют назначения таргетной или иммунотерапии для достижения наилучших результатов лечения. Такие особенности подтипа обуславливают трудности разработки единой стратегии лечения для всех пациентов. Существующие на данный момент представления о механизмах резистентности и молекулярных драйверах прогрессии позволили расширить терапевтические возможности для метастатического ТНРМЖ (мТНРМЖ). Так, за последние несколько лет в клиническую практику в Российской Федерации вошли ингибиторы контрольных точек и PARP-ингибиторы. В настоящем обзоре представлены данные клинических исследований, а также алгоритм выбора терапии для пациентов с мТНРМЖ, основанный на результатах последних клинических исследований. Обзор посвящен препаратам, зарегистрированным на территории РФ, что позволяет применить перечисленные опции в повседневной клинической практике. Перспективные направления в терапии мТНРМЖ, еще не зарегистрированные в РФ, будут рассмотрены в отдельном обзоре в следующем номере журнала «Современная онкология».

**Ключевые слова:** трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, антиангиогенная терапия, иммунотерапия, PARP-ингибиторы, лекарственная терапия.

**Для цитирования:** Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Манукян М.Ш. Современные возможности терапии метастатического трижды негативного рака молочной железы. Современная онкология. 2020; 22 (4): 60–65. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200495

## Review

# Novel therapeutic strategies for patients with metastatic triple-negative breast cancer

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

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

✉ganshinainna77@gmail.com

## Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) remains the most aggressive subtype of breast cancer. In the presence of distant metastases, the median overall survival does not exceed 14 months. TNBC is an extremely heterogeneous group of tumors, it includes both tumors extremely sensitive to chemotherapy and tumors that require targeted or immunotherapy for the best treatment outcomes. Such subtype features make it difficult to develop a single treatment strategy for all patients. Current perceptions of resistance mechanisms and molecular drivers' progression have increased therapeutic opportunities for metastatic TNBC (mTNBC). For example, in the last few years, checkpoint inhibitors and PARP inhibitors have entered into clinical practice in the Russian Federation. This review presents clinical trial data, as well as an algorithm for choosing therapy for patients with TNBC, based on the results of recent clinical studies. The review focuses mainly on drugs registered at the territory of the Russian Federation, that allows to apply these options in everyday clinical practice. Promising directions therapy of mTNBC not registered at the territory of the Russian Federation yet will be showed in a separate review in the next issue in the Journal of Modern Oncology.

**Key words:** triple negative breast cancer, chemotherapy, antiangiogenic therapy, immunotherapy, PARP inhibitors, drug therapy.

**For citation:** Ganshina I.P., Gordeeva O.O., Manukian M.Sh. Novel therapeutic strategies for patients with metastatic triple-negative breast cancer. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 60–65. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200495

## Проблема гетерогенности трижды негативного рака молочной железы

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2. В настоящий момент этот подтип характеризуется наиболее агрессивным течением и наименьшей медианой общей выживаемости (ОВ) среди всех подтипов РМЖ [1].

ТНРМЖ является диагнозом исключения, в связи с чем представляет собой не единый подтип, а скорее группу множества видов опухолей, объединенных отсутствием экс-

прессии гормональных рецепторов и HER2. В связи с такой гетерогенностью предпринимались неоднократные попытки классифицировать ТНРМЖ с целью дальнейшего подбора оптимальной стратегии лечения [2–4].

Впервые классификация ТНРМЖ представлена В. Lehmann и соавт. в 2011 г. (система Vanderbilt) [2]. Авторы предложили деление на шесть молекулярных подтипов, основываясь на генетическом анализе 587 опухолей молочных желез. Два подтипа относились к базальноподобным (BL1 и BL2). Они характеризовались интенсификацией клеточного цикла и пролиферации, а также активацией сигнальных пу-

тей. По предположению авторов, такие опухоли должны обладать наибольшей чувствительностью к цитотоксической терапии. И действительно, при сравнении достижения полной патоморфологической регрессии у 130 пациенток с ТНРМЖ, получавших неoadъювантную химиотерапию (ХТ), показано, что те из них, чьи опухоли соответствовали базальноподобным подтипам, имели уровень 52%, тогда как пациентки с мезенхимальными опухолями – 31%, а пациентки с экспрессией андрогенов – 10% ( $p=0,043$ ) [5]. Подтип BL2 характеризовался активацией генов, отвечающих рСР за сигнальные пути факторов роста (EGF, NGF, MET, Wnt/ $\beta$ -катенин), а также активацией гликолиза и глюконеогенеза.

Иммуномодуляторный (IM) подтип характеризуется большим количеством иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, а также активацией сигнальных путей в иммунных клетках (TNF1/TNF2, NK, BCR, DC) и сигнальных путей, ассоциированных с цитокинами. Кроме того, в таких опухолях активированы процессы антигенного процессинга и презентации, а также основные пути передачи сигнала (NF $\kappa$ B, TNF, JAK/STAT). Мезенхимальный (M) и мезенхимальный подтип с характеристиками стволовых клеток (MSL) характеризуется активацией сигнальных путей, ассоциированных с миграцией опухолевых клеток. Помимо этого, подтип MSL часто характеризуется наличием сигнальных путей, связанных с факторами роста: EGFR, PDGF, ERK1/2, но при этом низким уровнем генов пролиферации. Низкая экспрессия клаудинов 3, 4 и 7 также свойственна подтипу MSL.

Последний, LAR-подтип, характеризуется высокой экспрессией рецепторов андрогенов. Несмотря на, казалось бы, очевидную мишень терапии, в исследованиях по использованию антиандрогенов (например, бикалутамида) при AR-позитивном ТНРМЖ не продемонстрировано эффективности данного подхода [6].

Позднее представлены еще несколько классификаций [3, 4], выделяющих схожие подтипы.

В настоящее время широко распространено деление ТНРМЖ на 4 подтипа: люминальноподобный, мезенхимальный, базальноподобный с иммуносупрессией и базальноподобный иммуноактивированный [4].

Эти классификации не получили широкого распространения в связи с дороговизной проведения исследования. Тем не менее они позволяют расширить представления о возможных точках приложения терапии (например, иммунотерапии для базальноподобного иммуноактивированного подтипа); см. рисунок.

## Место ХТ в лечении метастатического ТНРМЖ

Несмотря на обилие молекулярных сигнатур, которые могут быть потенциально использованы с целью подбора оптимальной терапии, в настоящий момент ХТ остается основным методом лечения пациентов с метастатическим ТНРМЖ (мТНРМЖ) [7–9].

Основными препаратами для лечения мТНРМЖ остаются таксаны, препараты платины и антрациклины. ХТ в 1-й линии позволяет достичь частоты объективного ответа (ЧОО) в районе 20–30% [10]. Тем не менее ОВ при использовании стандартных методов лечения не превышает 12–14 мес [11, 12].

Спорным остается вопрос об использовании монотерапии или комбинации препаратов. В большинстве случаев клинические рекомендации сходятся на использовании монотерапии [7–9]. В тех случаях, когда необходимо достижение быстрого ответа на терапию, общий функциональный статус, а также сопутствующие заболевания пациента позволяют назначить более токсичное лечение, возможно использование комбинированной терапии [13].

## Существует несколько основных механизмов резистентности к ХТ при мТНРМЖ

Изучение механизмов резистентности лежит в основе разработки новых препаратов, которые могут улучшить результаты лечения больных.

Прежде всего при быстром росте опухоли может развиваться хроническая гипоксия [14]. Низкий уровень кислоро-

да стабилизирует фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), который позволяет клеткам выживать в сложных условиях. Гипоксия способствует развитию химиорезистентности несколькими способами. Во-первых, плохо развитая сосудистая сеть препятствует проникновению лекарственных препаратов [14]. Во-вторых, отсутствие кислорода и кислая среда снижают эффективность некоторых препаратов [15]. В-третьих, гипоксия индуцирует фенотип стволовых клеток опухоли [16]. В-четвертых, гипоксия активирует иммуносупрессивные сигнальные пути и действует как барьер для иммунных эффекторных клеток [17].

Еще один механизм связан с транспортными белками ABC (ATP-binding cassette), которые используют аденозинтрифосфат для переноса различных соединений через клеточную мембрану, как в клетку, так и из клетки [18]. Клетки с повышенной активностью ABC-транспортеров могут стать устойчивы к химиопрепаратам, перенося молекулы за пределы опухолевых клеток, не давая таким образом реализовать их терапевтический потенциал.

Одним из ключевых признаков опухолевой прогрессии является дисрегуляция сигнальных путей: активация отвечающих за пролиферацию и рост клеток и подавление ингибирующих опухолевый рост [19]. К таким сигнальным путям относятся Notch; Wnt/ $\beta$ -catenin; Hedgehog; NF- $\kappa$ B; JAK/STAT; PI3K-AKT-mTOR [20–28].

Все перечисленные пути взаимосвязаны между собой, и эти связи до конца не изучены. Проблема использования ингибиторов данных путей заключается в их токсичности и влиянии на нормальные стволовые клетки человека.

## Антиангиогенная терапия

Использование антиангиогенной терапии при мРМЖ имеет сложную историю. Несколько клинических исследований III фазы продемонстрировали свою эффективность с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП) при добавлении бевацизумаба к ХТ 1–2-й линии лечения метастатического HER2-РМЖ [32–34]. Препаратами-партнерами в этих исследованиях стали таксаны, антрациклины или капецитабин.

В регистрационном исследовании E2100 для когорты пациенток с мТНРМЖ добавление бевацизумаба к паклитакселу в 1-й линии лечения вело к увеличению медианы ВБП на 5,3 мес ( $p<0,0001$ ) [32]. Метаанализ трех перечисленных выше исследований продемонстрировал достоверное увеличение медианы ВБП: 9,2 мес против 6,2 мес (отношение рисков – ОР 0,64; 95% доверительный интервал – ДИ 0,57–0,71) [35].

Тем не менее медиану ОВ достоверно увеличить не удалось. С учетом этих результатов, а также принимая во внимание увеличение токсичности терапии при добавлении бевацизумаба, первичная регистрация Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, полученная в 2008 г., отозвана в 2011 г. Стоит отметить, что в настоящее время специфическая токсичность, возникающая на фоне бевацизумаба, уже хорошо знакома практикующему химиотерапевту и поддается терапии. Более того, несмотря на то, что ОВ является «золотым стандартом» при оценке эффективности той или иной терапии, значимое увеличение ВБП также играет существенную роль в судьбе пациента и не должно расцениваться как несущественный результат.

Уже после отозванной регистрации в 2014 г. опубликованы результаты открытого исследования III фазы IMELDA, изучавшего роль поддерживающей терапии бевацизумабом в монотерапии или в комбинации с капецитабином при HER2- мРМЖ (после эффекта на фоне 1-й линии терапии в режиме доцетаксел + бевацизумаб) [36]. Медиана ВБП от момента начала лечения составила 16,4 мес в группе комбинации против 8,6 мес в группе монотерапии (ОР 0,38; 95% ДИ 0,27–0,55). В когорте мТНРМЖ этот показатель равен 7,6 мес против 3,3 мес соответственно.

Таким образом, в настоящее время бевацизумаб представляет собой эффективную опцию, способную улучшить результаты стандартной ХТ, и должен быть рассмотрен в случае невозможности применения передовых методов терапии (иммунная терапия, PARP-ингибиторы) и при отсутствии противопоказаний для проведения антиангиогенной терапии.

## Иммунотерапия

Иммунотерапия сегодня является эффективной опцией для большого количества солидных опухолей. Клинические исследования продемонстрировали возможность использования иммунотерапии и для ТНРМЖ.

Несколько ключевых характеристик делают ТНРМЖ более склонными к ответу на иммунотерапию, чем другие подтипы РМЖ. Во-первых, ТНРМЖ имеет большее количество TILs [37], что в настоящее время имеет доказанную предсказательную и прогностическую роль. Во-вторых, ТНРМЖ имеет более высокие уровни экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках, обеспечивая прямые мишени для иммунотерапии [38]. Также ТНРМЖ имеет большее количество несинонимичных мутаций, которые приводят к появлению специфичных для опухолей неоантигенов, активирующих неоантиген-специфические Т-клетки для создания противоопухолевого иммунного ответа, который может быть усилен с помощью ингибиторов контрольных точек [40].

IMpassion 130 – рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое включались пациенты старше 18 лет с метастатическим или нерезектабельным местно-распространенным ТНРМЖ [41]. Пациенты могли получать монотерапию таксанами в (нео)адьювантном режиме, но ранее не получали ХТ или таргетную терапию по поводу метастатической болезни. В исследование допускались пациенты с асимптоматическими метастазами в головном мозге.

Пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: атезолизумаб плюс наб-паклитаксел или плацебо плюс наб-паклитаксел. Стратификация проводилась по наличию/отсутствию метастазов в печени, применению неоадьювантной или адьювантной ХТ и экспрессии PD-L1. Пациенты получали атезолизумаб/плацебо в дозе 840 мг в 1, 15-й дни + наб-паклитаксел в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни, курс каждые 28 дней. Двумя главными первичными конечными точками являлись ВБП и ОВ. Вторичные контрольные точки – частота и продолжительность объективного ответа. Исходные характеристики пациентов хорошо сбалансированы между двумя группами исследования.

В каждую группу входил 451 пациент. Медиана ВБП составила 7,2 мес в исследуемой группе по сравнению с 5,5 мес в контрольной группе ( $p=0,0025$ ). Среди пациентов с PD-L1-положительными опухолями медиана ВБП составила 7,5 и 5,0 мес соответственно ( $p<0,001$ ). При оценке медианы ОВ в общей популяции получены следующие финальные результаты: в группе комбинированной терапии ОВ составила 21 мес, а в группе плацебо – 18,7 мес, ОР 0,87 (0,75–1,02),  $p=0,077$ . Среди пациентов с PD-L1-положительными опухолями медиана ОВ составила 25,4 мес в группе атезолизумаба и 17,9 мес – в группе плацебо, ОР 0,67 (0,53–0,86) [39]. ЧОО в группе атезолизумаба составила 56%, в контрольной группе – 45,9%. Полный ответ в исследуемой группе атезолизумаба достигнут у 7,1% пациентов, 1,6% – в группе плацебо. У пациентов с PD-L1-позитивным статусом на фоне комбинированной терапии объективный ответ регистрировался 58,9% случаев, а полный ответ – у 10,3% пациентов. Медиана длительности ответа в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел составила 7,4 мес, а пациентов с PD-L1 позитивным статусом – 8,5 мес.

Частота нежелательных явлений (НЯ) 3 и 4-й степени, ассоциированных с лечением, составила 42 и 30% в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел и плацебо + наб-паклитаксел соответственно [42].

Среди НЯ 3–4-й степени чаще всего встречались нейтропения (6% vs 3%), периферическая нейропатия (2% vs 2%), слабость (4% vs 3%) и анемия (3% vs 3%). Периферическая нейропатия 3 и 4-й степени выше у пациентов, получающих атезолизумаб и наб-паклитаксел (5% против 3%). Иммунноопосредованные НЯ – в основном 1 или 2-й степени, не требовали прекращения лечения [41].

Таким образом, наибольшая эффективность иммунотерапии продемонстрирована для пациентов с экспрессией PD-L1. По этому показанию препарат зарегистрирован как Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, так и в Российской Федерации.

При назначении терапии следует учитывать, что существуют разные системы оценки экспрессии PD-L1, которые могут давать разные результаты и таким образом искажать представление о целесообразности назначения атезолизумаба. Стоит отметить, что для отбора пациентов, наиболее чувствительных к атезолизумабу, необходимо использовать антитела Ventana SP142 – именно этот тест применялся в исследовании IMpassion 130 для определения экспрессии PD-L1 и доказал предсказательную ценность. Не рекомендуется использование альтернативных тест-систем ввиду их низкой предиктивной силы.

Противоположные результаты получены в исследовании III фазы IMpassion 131, доложенном на ESMO 2020 [42]. В схожей когорте больных изучалась роль атезолизумаба/плацебо в комбинации с паклитакселом. Выигрыша как в ВБП, так и в ОВ не получено. Это может быть объяснено в первую очередь использованием дексаметазона как компонента обязательной премедикации перед паклитакселом, который может снижать активность иммунного цитотоксического ответа. С другой стороны, возможно специфическое взаимодействие между атезолизумабом и наб-паклитакселом, обеспечивающее взаимное потенцирование эффективности препаратов. В любом случае, исследование IMpassion 131 продемонстрировало невозможность замены наб-паклитаксела на паклитаксел, что необходимо учитывать при назначении лекарственной терапии.

Еще один иммуноонкологический препарат, изучавшийся при мТНРМЖ, – пембролизумаб. Ранее он одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США как первый препарат-агностик при наличии микросателлитной нестабильности (MSI), т.е. используемый вне зависимости от локализации опухоли [43].

## PARP-ингибиторы

Примерно у 5% всех пациентов с РМЖ встречается герминальная мутация BRCA1 и/или BRCA2 (BRCA-mut) [46]. Среди ТНРМЖ этот показатель достигает 15% даже при отсутствии отягощенного семейного анамнеза [47]. Ввиду высокой частоты встречаемости BRCA-мутации среди ТНРМЖ и появившихся в последнее время опций терапии для таких пациентов, тестирование на наличие мутации должно проводиться всем пациентам, отвечающим критериям NCCN, а именно всем пациентам мТНРМЖ моложе 60 лет и пациентам с мТНРМЖ любого возраста при наличии отягощенного семейного анамнеза [48].

Ранее свою эффективность для пациентов с наличием BRCA-мутации продемонстрировали препараты платины в исследовании TNT: карбоплатин значимо превосходил доцетаксел с точки зрения ЧОО и ВБП [49].

PARP-ингибиторы – это группа препаратов, которая усугубляет дефицит гомологичной рекомбинации, который и так присутствует у пациентов с мутацией BRCA, приводя к гибели опухолевой клетки. На данный момент в РФ зарегистрировано два препарата, которые могут применяться у пациентов с мРМЖ и наличием мутаций в генах BRCA1/2: олапариб и талазопариб.

OlympriAD – это открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы у взрослых с BRCA-mut и HER2-отрицательным мРМЖ (трижды негативным или положительным по рецепторам гормона) с двумя или меньшим количеством линий ХТ по поводу метастатической болезни [50]. Пациенты рандомизированы в соотношении 2:1, 1-я группа получала олапариб (300 мг 2 раза в сутки, таблетированная форма), 2-я – ХТ в монорежиме (капецитабин, эрибулин или винорелбин) по выбору исследователя. По исходным характеристикам пациентов две группы хорошо сбалансированы. Пациенты стратифицированы по экспрессии гормональных рецепторов, количеству линий предшествующей терапии, использованию в предыдущих линиях препаратов платины. Лечение продолжено до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой в исследовании являлась ВБП. Вторичные конечные точки – ОВ, безопасность, ЧОО.

На момент проведения анализа (август 2017 г.) медиана ВВП заболевания значительно выше в группе олапариба, чем в группе стандартной терапии (7,0 мес по сравнению с 4,2 мес;  $p < 0,001$ ). При подгрупповом анализе ВВП выше у всех подгрупп на фоне приема олапариба. Максимальный эффект – у пациентов с трижды негативным раком и у пациентов с мутацией в гене BRCA1. По результатам данного исследования не выявили статистической значимой разницы в медиане ОВ между терапией PARP-ингибиторами или ХТ (ОР смерти 0,90; 95% ДИ 0,63–1,29;  $p = 0,57$ ). В подгруппе с ТНРМЖ медиана ОВ при терапии олапарибом составила 17,4 мес против 14,9 мес в подгруппе с ХТ (ОР 0,93; 95% ДИ 0,62–1,43). В подгруппе пациентов, которые ранее не получали ХТ по поводу метастатической болезни, получены лучшие результаты. Так, медиана ОВ при применении олапариба составила 22,6 мес против 14,7 мес в группе с ХТ ( $p = 0,02$ ). Полный ответ достигнут в 9% случаев у пациентов в группе с олапарибом и 1,5% – в группе с ХТ. НЯ в группе олапариба в основном 1 или 2-й степени тяжести и редко (<5%) приводили к окончательному прекращению лечения. Тошнота, анемия, рвота, слабость, кашель, снижение аппетита, боли в спине и головная боль регистрировались с относительно более высокой частотой (5%) в группе олапариба по сравнению с ХТ. НЯ: нейтропения, ЛПС, повышенные уровни трансаминаз и алопеция возникали с более высокой частотой (5%) в группе с ХТ по сравнению с группой олапариба. Общая частота зарегистрированных НЯ 3-й степени составила 38,0% в группе олапариба и 49,5% в группе с ХТ, при этом причинно-следственная связь, связанная с лечением, подозревалась у 24,4 и 34,1% пациентов соответственно. Наиболее частые НЯ 3-й степени – анемия в группе олапариба (16,1%) и нейтропения (26,4%) в контрольной группе.

EMBRACA – это открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором изучалась роль талазопариба у пациентов с BRCA-ассоциированным, местно-распространенным нерезектабельным и метастатическим HER2-отрицательным РМЖ [51]. Пациенты ранее получали не более 3 линий ХТ по поводу распространенного РМЖ (включая таксаны и антрациклины). Пациенты, получавшие препараты платины в нео/адьювантной терапии, включались при отсутствии прогрессирования не менее 6 мес с момента окончания лечения. В исследование не включались больные с наличием резистентности к препаратам платины (объективное прогрессирование заболевания во время платиносодержащей ХТ).

В исследование включен 431 пациент, которому назначены талазопариб или ХТ в монорежиме (капецитабин, эрибдин, гемцитабин или винорелбин) по выбору врача. Исходные характеристики в двух группах сбалансированные. Среди всех пациентов у 54% – заболевание, положительное по рецепторам гормонов, и у 46% – с трижды негативным подтипом. Мутации в гене BRCA1 определялись у 45%, а в гене BRCA2 – у 55%. Первичной контрольной точкой являлась ВВП. Вторичные контрольные точки – ОВ, ЧОО.

Первичный анализ показал, что талазопариб увеличивал ВВП по сравнению с ХТ: медиана ВВП составила 8,6 мес против 5,6 мес ( $p < 0,001$ ). При оценке результатов ОВ выигрыш от назначения PARP-ингибиторов составил 22,3 мес против 19,5 мес при использовании ХТ ( $p = 0,11$ ). При подгрупповом анализе не выявлено статистически значимых различий медианы ВВП у пациентов, получавших и не получавших ранее лечения.

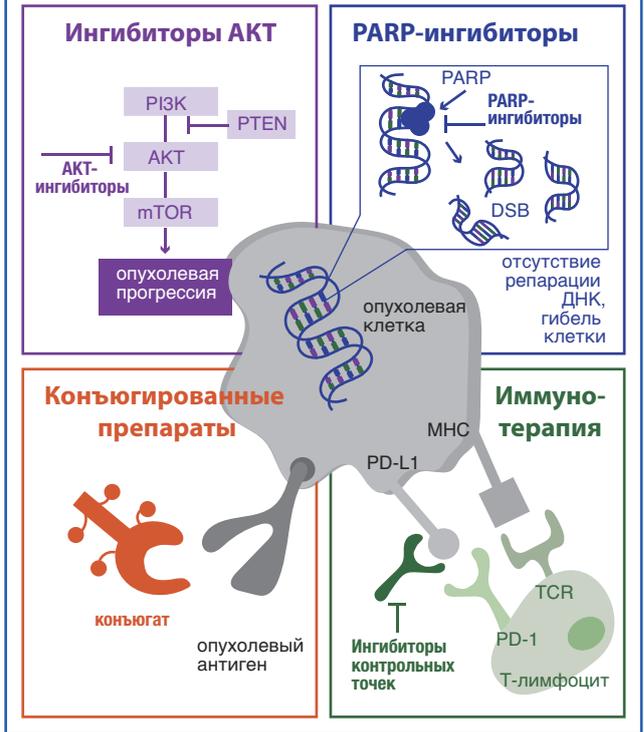
Наиболее частые НЯ при терапии талазопарибом – анемия (52,8%), тошнота (48,6%) и слабость (50,3%), а в группе со стандартным лечением – нейтропения (42,9%), тошнота (46,8%) и слабость (42,9%). НЯ 3 и 4-й степени встречались у 55 и 38% пациентов при терапии талазопарибом и ХТ соответственно. В связи с токсичностью терапия прекращена у 5,9% пациентов в группе талазопариба и у 8,7% пациентов в группе ХТ.

Таким образом, оба препарата на сегодняшний день продемонстрировали свою эффективность с точки зрения увеличения ВВП. Несмотря на отсутствие данных об увеличении ОВ, эта опция терапии играет важную роль в подгруппе пациентов с наличием мутации в генах BRCA1/2.

**Предполагаемый алгоритм выбора терапии 1-й линии у пациентки с мТНРМЖ**  
The algorithm of choice of first-line therapy in women with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC).

|       |   | BRCA-мутация                              |                        |
|-------|---|---|------------------------|
|       |   | +   | -                      |
| PD-L1 | + | Иммунохимиотерапия<br>↓<br>PARP-ингибитор | Иммунохимиотерапия     |
|       | - | PARP-ингибитор                            | ХТ<br>±<br>Бевацизумаб |

Современные возможности терапии мТНРМЖ [63].  
Novel therapeutic strategies for patients with mTNBC [63].



**Рекомендации**

Исходя из изложенных нами данных клинических исследований, разработали алгоритм принятия решения о выборе системной терапии для мТНРМЖ (см. таблицу).

До начала терапии у всех пациенток с мТНРМЖ должен быть определен статус PD-L1. У всех пациенток моложе 60 лет также должна быть определена мутация в генах BRCA1/2, а при наличии отягощенного семейного анамнеза – и у пациенток старше 60 лет.

При наличии PD-L1 экспрессии лечение должно проводиться с использованием атезолизумаба и наб-паклитаксела. Замена препарата-партнера (например, на паклитаксел) недопустима [42]. При наличии BRCA-мутации должны быть использованы PARP-ингибиторы. Если у пациентки выявлена и BRCA-мутация, и PD-L1 экспрессия, то, на наш взгляд, целесообразно использовать на первом этапе иммунотерапию, поскольку она продемонстрировала свою эффективность именно в когорте пациенток, ранее не получавших системного лечения.

Для пациенток, не имеющих ни мутации, ни экспрессии PD-L1, на наш взгляд, целесообразно использование ХТ совместно с антиangiогенной терапией, увеличивающей безрецидивную выживаемость [35].

При последующих линиях терапии использование комбинации препаратов целесообразно только тогда, когда необходимо достижение быстрого ответа на терапию, в остальных случаях монотерапия не уступает комбинированной [13].

В настоящий момент проводится большое количество клинических исследований, посвященных разработке новых препаратов для мТНРМЖ, и включение пациенток в клиническое исследование является предпочтительной опцией.

### Заключение

За последнее время значительно увеличился спектр возможностей использования лекарственной терапии для мТНРМЖ. Гетерогенность подтипа и расширяющиеся воз-

можности молекулярной диагностики позволяют подобрать наиболее подходящую для конкретной опухоли стратегию лечения. Разработанные алгоритмы позволяют оптимизировать последовательность линий терапии и таким образом улучшить результаты лечения пациенток с мТНРМЖ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### 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 USA* 2001; 98 (19): 10869–74.
- 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.
- Burstein 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.
- Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5505–12.
- Gradishar WJ, Anderson BO, 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. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0016; PMID: 32259783.
- 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Стенина М.Б., Жуклова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2019; 9: 128–63. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 2019; 9: 128–63 (in Russian)]
- André F, Zieliński CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 6): vi46–51.
- Kassam F, Enright K, Dent R et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: Implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 29–33.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429–34.
- Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2016.
- Vaupel P. Hypoxia and Aggressive Tumor Phenotype: Implications for Therapy and Prognosis. *Oncologist* 2008; 13: 21–6.
- Gerweck LE, Vijayappa S, Kozin S. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1275–79.
- Kim H, Lin Q, Glazer PM, Yun Z. The hypoxic tumor microenvironment in vivo selects the cancer stem cell fate of breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2018; 20: 1–15.
- Chouaib S, Noman MZ, Kosmatopoulos K, Curran MA. Hypoxic stress: Obstacles and opportunities for innovative immunotherapy of cancer. *Oncogene* 2017; 36: 439–45.
- Sissung TM, Baum CE, Kirkland CT et al. Pharmacogenetics of membrane transporters: An update on current approaches. *Mol Biotechnol* 2010; 44: 152–67.
- Guille A, Chaffanet M, Birnbaum D. Signaling pathway switch in breast cancer. *Cancer Cell Int* 2013; 13 (1): 66.
- Nagamatsu I, Onishi H, Matsushita S et al. NOTCH4 is a potential therapeutic target for triple-negative breast cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 69–80.
- Zang S, Chen F, Dai J et al. RNAi-mediated knockdown of Notch-1 leads to cell growth inhibition and enhanced chemosensitivity in human breast cancer. *Oncol Rep* 2010; 23.
- Prosperi JR, Choudhury N, Olopade OI, Goss KH. b-Catenin is required for the tumorigenic behavior of triple-negative breast cancer cells. *PLoS ONE* 2015; 10: e0117097.
- Kwon Y-J, Hurst DR, Steg AD et al. Gli1 enhances migration and invasion via up-regulation of MMP-11 and promotes metastasis in ERα negative breast cancer cell lines. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 437–49.
- Begalli F, Bennett J, Capece D et al. Unlocking the NF-κB Conundrum: Embracing Complexity to Achieve Specificity. *Biomedicines* 2017; 5.
- Guanizo AC, Fernando CD, Garama DJ, Gough DJ. STAT3: A multifaceted oncoprotein. *Growth Factors* 2018; 36: 1–14.
- Qin JJ, Yan L, Zhang J, Zhang WD. STAT3 as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer: A systematic review. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 1–16.
- Li L, Ross AH. Why is PTEN an important tumor suppressor? *J Cell Biochem* 2007; 102: 1368–74.
- Steelman LS, Navolanic PM, Sokolosky ML et al. Suppression of PTEN function increases breast cancer chemotherapeutic drug resistance while conferring sensitivity to mTOR inhibitors. *Oncogene* 2008; 27: 4086–95.
- Fabrice A et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New Eng J Med* 2019; 380: 1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
- Schmid F, Cortes J, Robson Met 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). DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-OT2-08-02
- Dent R, Kim S-B, Oliveira M et al. IPATunity130: A pivotal randomized phase III trial evaluating ipatasertib (IPAT) paclitaxel (PAC) for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered advanced triple-negative (TN) or hormone receptor-positive HER2-negative (HR /HER2-) breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 36 (Suppl. 15). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.TPS1117
- Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (30): 4966–72.
- Pivot X, Schneeweiss A, Verma S et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer* 2011; 47 (16): 2387–95.
- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (10): 1252–60.
- O’Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl. 15): 1005.
- Gligorov J, Doval D, Bines J et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 2014; 15 (12): 1351–60.
- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018; 19: 40–50.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1837–46.
- Emens LA et al. ESMO 2020. Abstract LBA16.
- Luen S, Virassamy B, Savas P et al. The genomic landscape of breast cancer and its interaction with host immunity. *Breast* 2016; 29: 241–50.
- Schmid P, Rugo HS, Adams S et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion 130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (1): 44–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8; PMID: 31786121.
- Miles DW, Gligorov J, André F et al. Primary results from IMpassion 131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC)± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–215.
- Drugs@FDA [database on the Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration. BLA 125514/S-14 Approval Letter. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2017/125514Orig1s014ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/125514Orig1s014ltr.pdf)
- 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. DOI: 10.1126/science.aan6733
- Cortes J, Cescon DW, Rugo S 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.

46. Malone KE, Daling JR, Doody DR et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006; 66 (16): 8297–308.
47. Engel C, Rhiem K, Hahnen E et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer* 2018; 18 (265).
48. NCCN Clinical Practice Guidelines. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic. Version 1.2021 – September 8, 2020.
49. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018; 24 (5): 628–37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7; PMID: 29713086; PMCID: PMC6372067.
50. Robson M, Ruddy KJ, Im SA et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer* 2019; 120: 20–30.
51. Ettl J, Quek RGW, Lee KH et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: Patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol* 2018; 29: 1939–47.
52. Pantelidou C, Sonzogni O, De Oliveria Taveira M et al. PARP Inhibitor Efficacy Depends on CD8+ T-cell Recruitment via Intratumoral STING Pathway Activation in BRCA-Deficient Models of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Discov* 2019; 9 (6): 722–37. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1218; PMID: 31015319; PMCID: PMC6548644.
53. Domchek S, Postel-Vinay S, Im S et al. Phase II study of olaparib (O) and durvalumab (D) (MEDIOLA): updated results in patients (pts) with germline BRCA-mutated (gBRCAm) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v475–532.
54. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg LS et al. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 15): 1011.
55. Amiri-Kordestani L et al. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*: 2014; 20 (17): 4436–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0012
56. Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs* 2020; 80 (5): 501–8. DOI: 10.1007/s40265-020-01281-4; PMID: 32144719.
57. 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.
58. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT et al: Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 741–51.
59. U.S. Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan-hziy for metastatic triple negative breast cancer. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-hziy-metastatic-triple-negative-breast-cancer>
60. Bardia A 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.
61. 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. Presented May 23, 2020.
62. Schmid P 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. DOI: 10.1200/JCO.19.00368
63. Lyons TG. Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20 (11): 82. DOI: 10.1007/s11864-019-0682-x; PMID: 31754897.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Ганшина Инна Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отделения 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 отделения 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 отделения 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2020