

По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику

И.В. Колядина✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва, Россия;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Проведен анализ материала, представленного на конференции SABCS 2022, по лечению распространенного рака молочной железы (мРМЖ); выделены 12 наиболее ярких, креативных и важных рандомизированных и популяционных исследований, результаты которых доложены на устных или постерных сессиях. В лечении HR+HER2-негативного мРМЖ впервые представлены новые и уникальные данные рандомизированного клинического исследования II фазы RIGHT Choice (комбинированная эндокринотерапия с рибоциклибом против химиотерапии при агрессивном течении заболевания, включая висцеральный криз), исследования PACE (комбинированная эндокринотерапия с палбоциклибом после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6, а также целый ряд исследований по выбору оптимальной лечебной стратегии при гормонорезистентном мРМЖ (CAPitello-291, EMERALD, SERENA-2, TROPiCS-02). В лечении предлеченного HER2+ мРМЖ появился безусловный фаворит – трастузумаб дерукстекан; на конференции SABCS 2022 представлены новые данные рандомизированных клинических исследований III фазы (DESTINY-Breast 02 и 03) и 2 крупных популяционных анализа из рутинной практики онкологов Италии и Японии. Среди исследований по распространенному тройному негативному мРМЖ заслуживают внимания результаты двух неординарных клинических исследований II фазы – DORA и ALICE, в которых изучена эффективность и безопасность иммунотерапии с неожиданными комбинаторными партнерами (с олапарибом – в исследовании DORA, с иммуномодулирующей химиотерапией – в исследовании ALICE).

Ключевые слова: новости SABCS, распространенный (метастатический) рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, палбоциклиб, терапия гормонорезистентного рака молочной железы, анти-HER2 терапия, трастузумаб дерукстекан, метастазы в головной мозг, тройной негативный рак, иммунотерапия, иммуномодулирующая химиотерапия

Для цитирования: Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. Современная Онкология. 2023;25(1):46–54. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202102

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review

Irina V. Kolyadina✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

A review of the data presented at the SABCS 2022 conference on the treatment of advanced breast cancer (metastatic breast cancer – mBC) was conducted; 12 of the most exciting, creative, and significant randomized and population studies were identified, the results of which were reported at oral or poster sessions. For the first time, new and unique data on the treatment of HR+HER2-negative mBC from the following studies were presented: RIGHT Choice phase II randomized clinical study (combination endocrine therapy with ribociclib versus chemotherapy in aggressive disease, including visceral crisis), PACE study (combination endocrine therapy with palbociclib after disease progression on CDK4/6 inhibitors), and several studies on choosing the optimal treatment strategy for hormone-resistant breast cancer (CAPitello-291, EMERALD, SERENA-2, TROPiCS-02). A clear-cut favorite, trastuzumab deruxtecan, became available in treating pre-treated HER2+ mBC; at the SABCS 2022 conference, new data from a randomized phase III clinical trials (DESTINY-Breast 02 and 03) and two large real-world population analyses from Italy and Japan were presented. Among the studies on advanced triple-negative mBC, noteworthy are the results of two extraordinary phase II clinical studies, DORA and ALICE, which studied the effectiveness and safety of immunotherapy with unusual combinations (with olaparib in the DORA study and with immunomodulatory chemotherapy in the ALICE study).

Keywords: SABCS news, advanced (metastatic) breast cancer, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, palbociclib, hormone-resistant breast cancer therapy, anti-HER2 therapy, trastuzumab deruxtecan, brain metastases, triple negative cancer, immunotherapy, immunomodulatory chemotherapy

For citation: Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(1):46–54. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202102

Информация об авторе / Information about the author

✉ Колядина Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

✉ Irina V. Kolyadina – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1124-6802

В декабре 2022 г. в Сан-Антонио, США, состоялась ежегодная международная конференция SABCS, посвященная вопросам диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ), на которой представлены новые уникальные возможности по лечению распространенных стадий заболевания, а также обновленные данные по уже известным и важным рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ). Ключевыми научными направлениями представленных исследований стали вопросы патогенетического лечения метастатического РМЖ (мРМЖ), поиска путей преодоления гормонорезистентности, оптимизации лечения HER2+ распространенного РМЖ и расширения возможностей иммунотерапии тройного негативного (ТН) рака.

Новости в лечении HR+HER2-негативного распространенного РМЖ

Важной новостью конференции SABCS 2022 стало представление первых результатов РКИ II фазы RIGHT Choice, в котором изучена эффективность комбинированной эндокринотерапии (ЭТ) с рибоциклибом против химиотерапии (ХТ) у пременопаузальных женщин с агрессивным HR+HER2-негативным РМЖ [1]. В исследование включены 222 больные пременопаузального возраста (медиана – 44 года) с агрессивным течением заболевания (симптомные висцеральные или невисцеральные метастазы или быстрое прогрессирование заболевания). Следует отметить, что признаки висцерального криза были у 1/2 больных, при этом уровень билирубина крови соответствовал ≤1,5 от верхней границы нормы, а статус ECOG ≤2. Пациентки рандомизированы в соотношении 1:1 в группы:

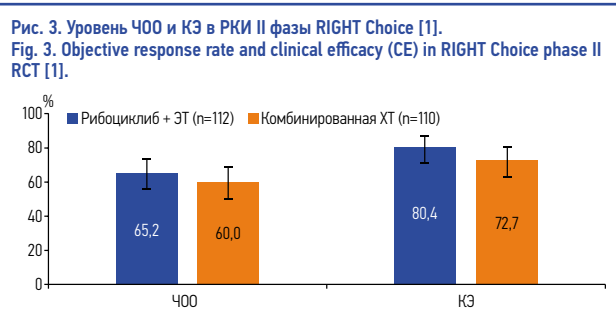
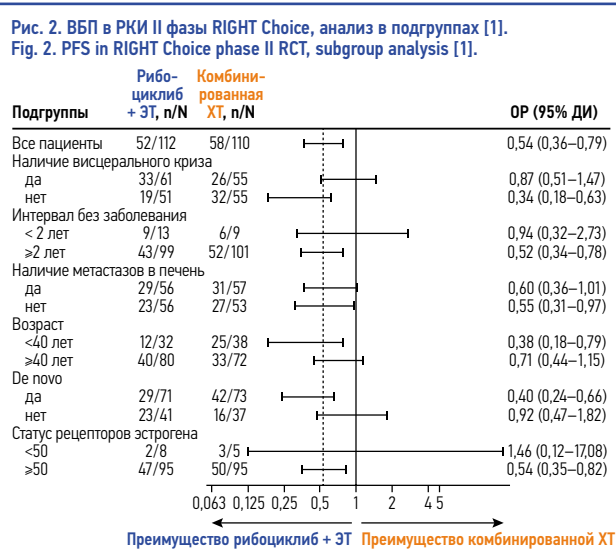
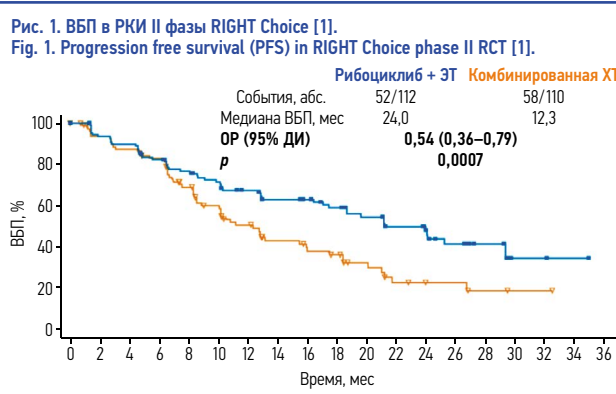
1) рибоциклиб + ингибиторы ароматазы + овариальная супрессия;

2) ХТ по выбору врача (доцетаксел + капецитабин, или паклитаксел + гемцитабин, или капецитабин + винорелбин). Важно, что согласно дизайну исследования пациентки имели потенциально гормоночувствительный рак (уровень экспрессии ER >10%) и не получали какой-либо терапии по поводу распространенной стадии до включения в исследование. Контрольные обследования для оценки эффективности лечения проводились 1 раз в 6 нед в первые 12 нед терапии, затем 1 раз в 8 нед до 32 нед, далее – 1 раз в 3 мес. При медиане наблюдения 24 мес лечение рибоциклибом продолжалось у 46% больных, что в 2 раза больше, чем в группе с ХТ (23,6%); прогрессирование заболевания как основная причина отмены терапии отмечено значительно реже на комбинированной ЭТ по сравнению с ХТ (44,6% vs 52,7%). Рибоциклиб обеспечивал значимое снижение риска рецидива на 46% и увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 12,3 до 24 мес; $p=0,0007$ (рис. 1); преимущество назначения рибоциклиба отмечено в большинстве подгрупп, в том числе у больных с висцеральным кризом и гормонорезистентностью (рис. 2) [1].

При этом уровень противоопухолевого ответа был не только высоким (частота объективного ответа – ЧОО – 65,2% vs 60%, клинической эффективности – КЭ – 80,4% vs 72,7% в пользу рибоциклиба), но и быстрым (время до развития ответа – 4,9 мес vs 3,2 мес); рис. 3 и 4 [1].

При анализе безопасности лечения авторами отмечено, что частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) была значимо ниже при терапии рибоциклибом по сравнению с ХТ по выбору врача (1,8% vs 8%), как и частота НЯ, приведших к отмене лечения, – 7,1% vs 23% соответственно; значимо большее число пациенток сохранили дозоинтенсивность терапии при комбинированной ЭТ по сравнению с ХТ (без редукции дозы – 72,3% vs 54% соответственно) [1].

Таким образом, РКИ II фазы RIGHT Choice становится первым исследованием, в котором доказан бенедит комбинированной ЭТ с рибоциклибом на фоне овариальной супрессии у больных пременопаузального возраста с агрессивным течением HR+HER2-негативного РМЖ, включая висцеральный криз. Рибоциклиб демонстрирует значимое преимущество

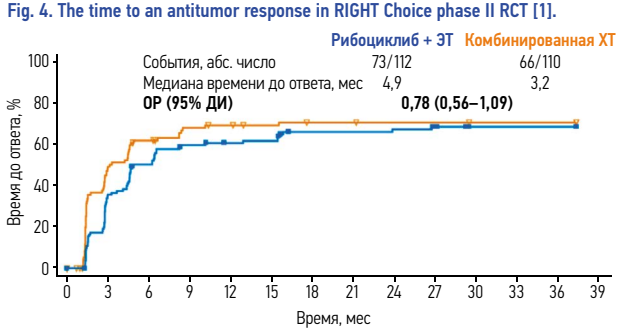


по увеличению ВБП, одновременно мощный и быстрый противоопухолевый ответ, не уступающий комбинированной ХТ, а также благоприятный и управляемый профиль безопасности лечения, что делает данный лекарственный режим (рибоциклиб + ингибиторы ароматазы на фоне овариальной супрессии) возможной опцией выбора в такой сложной клинической ситуации (симптомные висцеральные и невисцеральные метастазы/висцеральный криз) [1].

Комбинированная ЭТ с ингибиторами CDK4/6 является приоритетной стартовой линией лечения HR+HER2-негативного РМЖ [2–4], однако после прогрессирования остается вопрос возможности сохранения ингибиторов циклинзависимых киназ в следующей линии со сменой эндокринного партнера. Такая стратегия оказалась эффективной в исследовании MAINTAIN, представленном на конгрессе ASCO в 2022 г., рибоциклиб со сменой эндокринного партнера показал преимущество перед моноЭТ после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 (палбоциклибе или рибоциклибе) [5].

Аналогичная идея изучена в РКИ II фазы PACE, представленном на конференции SABCS 2022 [6]; 220 больных с

Рис. 4. Время до развития противоопухолевого ответа в РКИ II фазы RIGHT Choice [1].
Fig. 4. The time to an antitumor response in RIGHT Choice phase II RCT [1].



HR+HER2-негативным мРМЖ после прогрессирования на комбинированной ЭТ с ингибиторами CDK4/6, не получавшие ранее фулвестранта, рандомизированы в группы:

- 1) монотерапии фулвестрантом;
- 2) комбинированной терапии палбоциклиб + фулвестрант;
- 3) комбинированной терапии палбоциклиб + фулвестрант + авелумаб.

Следует отметить, что в исследовании участвовали преимущественно больные в менопаузе (80%), с гормоночувствительным РМЖ (73%), получившие ранее одну линию комбинированной ЭТ (77%), в основном с палбоциклибом (91%), и имевшие длительный ответ на нее (>12 мес – 76%). Висцеральные метастазы были у 60% пациентов, только костное поражение – у 14% [6].

Результаты исследования PACE не показали преимущества в сохранении терапии палбоциклибом у больных после прогрессирования на нем; медиана ВБП была идентична у больных в группе фулвестранта и комбинации палбоциклиб + фулвестрант (4,8 мес vs 4,6 мес, отношение рисков – ОР 1,1, $p=0,62$), рис. 5. Аналогичные результаты получены и для общей выживаемости (ОВ), медиана которой не различалась между 1 и 2-й группами (27,5 мес vs 24,6 мес; ОР 1,02); рис. 6. Добавление иммунотерапии к ЭТ привело к численному, но не значимому увеличению медианы ВБП (до 8,1 мес) и ОВ (до 42,5 мес); см. рис. 6 [6].

Таким образом, сохранение терапии палбоциклибом после прогрессирования на нем, изученное в исследовании PACE, оказалось неэффективной стратегией в отличие от рибоциклиба в исследовании MAINTAIN, что вызвало настоящую дискуссию на конференции в Сан-Антонио о различиях в ингибиторах CDK4/6 [5, 6].

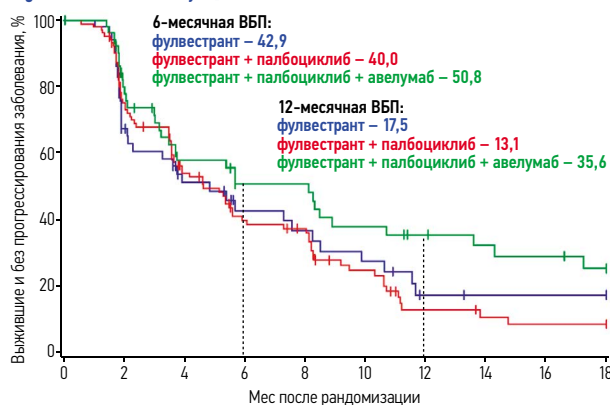
Вопросам лечения CDK4/6-резистентного HR+HER2-негативного РМЖ посвящено несколько интересных и важных РКИ, представленных на конференции SABCS в 2022 г.; среди них исследования CAPtello-291, EMERALD, SERENA-2, TROPiCS-02 [7–10]. Следует отметить, что в исследованиях CAPtello-291 и SERENA-2 принимала участие и наша страна, что еще больше подогревает интерес онкологов к новым данным, представленным в Сан-Антонио в 2022 г. [7, 9].

Изучению эффективности и безопасности комбинации АКТ-ингибитора капивасертиба с фулвестрантом у больных распространенным HR+HER2-негативным РМЖ посвящено РКИ III фазы CAPtello-291 [7]. В исследовании включены 708 больных с прогрессированием HR+HER2-негативного РМЖ, которые получили ≤2 линий предшествующей ЭТ или ≤1 линии ХТ по поводу распространенного рака; пациенты не должны были ранее получать ингибиторы mTOR, PIK3CA или АКТ, а также терапию препаратами класса SERD. Рандомизация проведена 1:1 в группы:

- 1) капивасертиб по 400 мг дважды в день, 4 дня терапии и 3 дня перерыва + фулвестрант;
- 2) плацебо + фулвестрант.

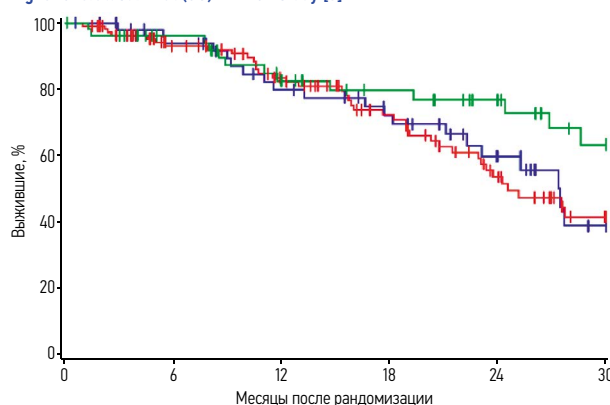
Медиана возраста пациентов составила 59 лет; висцеральные метастазы – 67% (у 44% – метастазы в печени), первичную гормонорезистентность на предшествующей ЭТ (в адьювантном режиме или по поводу мРМЖ) имели 1/3 больных;

Рис. 5. ВБП в исследовании PACE [6].
Fig. 5. PFS in PACE study [6].



	Число пациентов	ВБП, число событий	Медиана ВБП, мес (90% ДИ)	ОР vs фулвестрант (90% ДИ)	p
Фулвестрант	55	34	4,8 (2,1; 8,2)	–	–
Фулвестрант + палбоциклиб	111	79	4,6 (3,6; 5,9)	1,11 (0,74–1,66)	0,62
Фулвестрант + палбоциклиб + авелумаб	54	35	8,1 (3,2; 10,7)	0,75 (0,47–1,2)	0,23

Рис. 6. ОВ в исследовании PACE [6].
Fig. 6. Overall survival (OS) in PACE study [6].



	Число пациентов	ОВ, число событий	Медиана ОВ, мес (90% ДИ)	ОР vs фулвестрант (90% ДИ)
Фулвестрант	55	23	27,5 (21,1; 38,0)	–
Фулвестрант + палбоциклиб	111	43	24,6 (21,5; 33,3)	1,02 (0,67–1,56)
Фулвестрант + палбоциклиб + авелумаб	54	17	42,5 (26,8; 46,0)	0,68 (0,40–1,15)

CDK4/6i ранее использованы в 69% случаев. Проведено генетическое исследование методом NGS опухолей пациентов, включенных в исследование, на наличие генетических альтераций в сигнальном пути АКТ; в 289 образцах найдены генетические изменения (альтерации), в том числе мутации генов PIK3CA, AKT1 и PTEN, что позволило оценить эффективность лечения не только в общей группе, но и у больных с наличием АКТ-альтераций [7].

При оценке эффективности лечения выявлено преимущество комбинации с капивасертибом перед монотерапией фулвестрантом в увеличении медианы ВБП – 7,2 мес vs 3,6 мес, ОР 0,60 (в общей группе) и 7,3 мес vs 3,1 мес, ОР 0,50 (при наличии АКТ-альтераций), различия высоко значимы [7] (рис. 7).

Бенефит капивасертиба отмечен во всех подгруппах, вне зависимости от возраста, локализации метастазов, наличия предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 и наличия первичной/вторичной гормонорезистентности. Добавление капивасертиба к фулвестранту значимо увеличило ЧОО на терапию как в общей группе (22,9% vs 12,2%), так и при наличии АКТ-альтераций (28,8% vs 9,7%), а также значимо снижало риск смерти на 26% в общей группе и на 31% – при наличии АКТ-альтераций (рис. 8) [7].

Рис. 7. ВВП в общей группе (а) и в группе больных с АКТ-альтерацией (b) в исследовании CAPitello-291 [7].
Fig. 7. PFS in the overall group (a) and in the group of patients with AKT alteration (b) in the CAPitello-291 study [7].

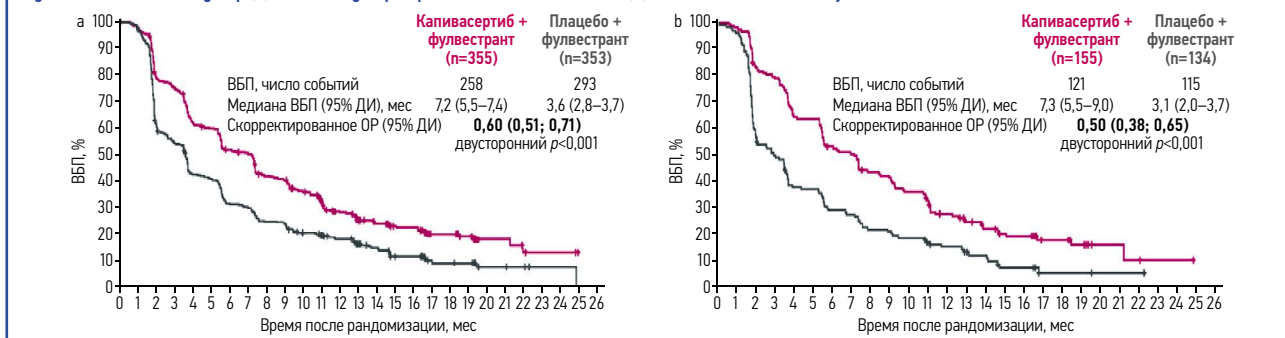
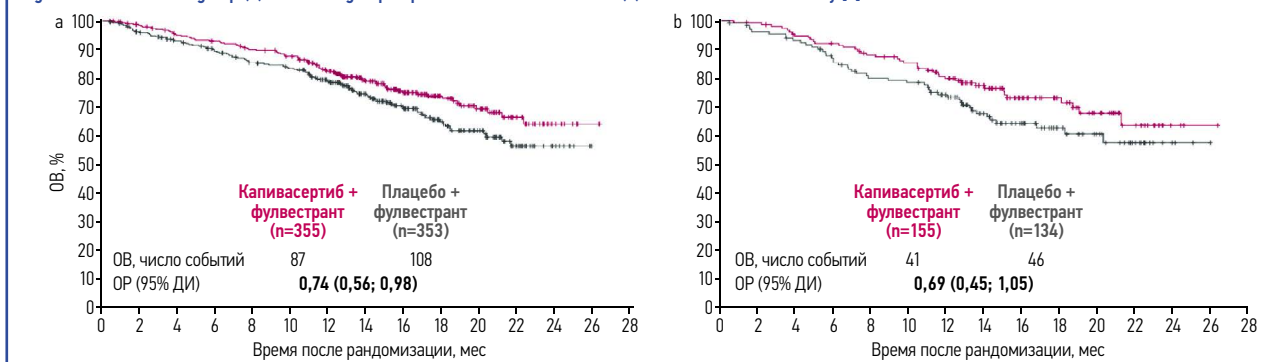


Рис. 8. ОВ в общей группе (а) и в группе больных с АКТ-альтерацией (b) в исследовании CAPitello-291 [7].
Fig. 8. OS in the overall group (a) and in the group of patients with AKT alteration (b) in the CAPitello-291 study [7].



Профиль безопасности лечения был приемлемым; прерывание терапии и редукция дозы из-за НЯ потребовались у 34,9 и 19,7% соответственно; частота СНЯ составила 16% (у 13% – отмена лечения); наиболее частым НЯ на терапии капивасертибом была диарея (72,4% – всех степеней, 9,2% – 3-й степени). Следует отметить, что тщательный отбор пациентов в исследование (не допускались больные с инсулинзависимым сахарным диабетом и с уровнем гликированного гемоглобина $\geq 8,0\%$) позволил избежать развития гипергликемии; частота ее развития в исследовании составила всего 16,3% (2,3% – 3-й степени). Таким образом, в арсенале онкологов для лечения CDK4/6-предлежного РМЖ появляется новый лекарственный агент капивасертиб, который демонстрирует схожую эффективность как в общей популяции, так и у больных с наличием генетических изменений в АКТ-сигнальном пути, что подчеркивает универсальность его использования у больных с гормонорезистентным мРМЖ [7].

В РКИ III фазы EMERALD изучена эффективность и безопасность терапии эласестрантом – представителем нового класса SERD, селективных дегрантов (разрушителей) рецепторов эстрогенов, по сравнению с моноЭТ (фулвестрантом или ингибиторами ароматазы) у больных с гормонорезистентным HR+HER2-негативным мРМЖ [8]. В качестве предшествующего лечения по поводу распространенной стадии пациенты должны были получить ≤ 2 линий ЭТ (одна из них – с ингибиторами CDK4/6) и ≤ 1 линии ХТ; среди факторов стратификации – наличие мутации *ESR1*. На конференции в Сан-Антонио представлен анализ эффективности эласестранта в зависимости от продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 у больных в общей популяции и при мутации *ESR1* [8]. В общей группе больных при продолжительности предшествующей терапии CDK4/6i до 6 мес терапия эласестрантом по сравнению с моноЭТ привела к увеличению медианы ВВП – 2,8 мес vs 1,9 мес; ОР 0,688; при более значимом ответе на предшествующую терапию ингибиторами CDK4/6 (до 12 или до 18 мес) отмечено значимое нарастание медианы ВВП в пользу терапии эласестрантом – 3,8 мес vs 1,9 мес; ОР 0,613 и 5,5 мес vs 3,3 мес; ОР 0,703 соответственно

(табл. 1). Таким образом, 18 мес без прогрессирования переживают 16% пациенток, получивших эласестрант с предшествующей терапией ингибиторами CDK4/6 <6 мес, 19% пациенток с ингибиторами CDK4/6, полученными до 12 мес, и уже 21% – если терапия CDK4/6i была до 18 мес [8].

Еще более значимый выигрыш от терапии эласестрантом имели пациенты с *ESR1*-мутацией – медиана ВВП составила 4,1 мес vs 1,9 мес (при продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 до 6 мес); ОР 0,517; 8,6 мес vs 1,9 мес (до 12 мес); ОР 0,410 и 8,6 мес vs 2,1 мес (до 18 мес); ОР 0,466 (табл. 2). И как итог терапия эласестрантом приводит к увеличению 18-месячной ВВП с 20,7% (при CDK4/6i<6 мес) до 28,5% (CDK4/6 – до 12 мес) и до 30,7% (если предшествующая терапия CDK4/6i была до 18 мес) [8].

Таким образом, длительный ответ на предшествующую терапию ингибиторами CDK4/6 прогнозирует и более высокий ответ на терапию эласестрантом, особенно у больных с *ESR1*-мутацией [8].

На конференции в Сан-Антонио представлены первые результаты РКИ II фазы SERENA-2 по оценке эффективности и безопасности монотерапии камизестрантом (представителем нового поколения класса SERD) против фулвестранта при предлежном HR+HER2-негативном мРМЖ [9]. Пациенты (n=240), получившие ≤ 1 линии ЭТ (ингибиторы CDK4/6 были в 50% случаев) и ≤ 1 линии ХТ по поводу HR+HER2-негативного мРМЖ, рандомизированы в группы:

- 1) камизестрант по 75 мг;
- 2) камизестрант по 150 мг;
- 3) фулвестрант.

При независимой оценке терапия камизестрантом показывала преимущество перед фулвестрантом в увеличении ВВП (медиана 7,4 мес при камизестранте в дозе 75 мг, 12,7 мес – при дозе 150 мг vs 3,7 мес – при терапии фулвестрантом), различия высоко значимы (рис. 9) [9].

Следует отметить, что обе дозы камизестранта (75 и 150 мг) показали эффективность в увеличении медианы ВВП при наличии *ESR1*-мутации – 6,3 мес (камизестрант по 75 мг), 9,2 мес (камизестрант по 150 мг) vs 2,1 мес (фулвестрант); у больных с висцеральными метастазами – 7,2 мес, 5,6 мес vs 2,0 мес соот-

Таблица 1. ВБП в исследовании EMERALD в общей группе больных в зависимости от продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 [8]
Table 1. PFS in the EMERALD study in the overall group of patients depending on the duration of previous therapy with CDK4/6 inhibitors [8]

ВБП (95% ДИ)	По меньшей мере 6 мес (87,5%)		По меньшей мере 12 мес (66,7%)		По меньшей мере 18 мес (46,7%)	
	Эласестрант (n=202)	Стандартная ЭТ (n=205)	Эласестрант (n=150)	Стандартная ЭТ (n=160)	Эласестрант (n=98)	Стандартная ЭТ (n=119)
Медиана, мес	2,79 (1,94–3,78)	1,91 (1,87–2,14)	3,78 (2,33–6,51)	1,91 (1,87–3,58)	5,45 (2,33–8,61)	3,29 (1,87–3,71)
Спустя 6 мес	34,4 (26,7–42,1)	19,88 (12,99–26,76)	41,56 (32,30–50,81)	21,72 (13,65–29,79)	44,72 (33,24–56,2)	25,12 (15,13–35,1)
Спустя 12 мес	21,00 (13,57–28,43)	6,42 (0,75–12,09)	25,64 (16,49–34,8)	7,38 (0,82–13,94)	26,70 (15,61–37,8)	8,23 (0,00–17,07)
Спустя 18 мес	16,24 (8,75–23,74)	3,21 (0,00–8,48)	19,34 (9,98–28,7)	3,69 (0,00–9,77)	21,03 (9,82–32,23)	4,11 (0,00–11,33)
ОР (95% ДИ)	0,688 (0,535–0,884)		0,613 (0,453–0,828)		0,703 (0,482–1,019)	

Таблица 2. ВБП в исследовании EMERALD у больных с ESR1-мутацией в зависимости от продолжительности предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 [8]
Table 2. PFS in the EMERALD study in patients with ESR1 mutation depending on the duration of previous therapy with CDK4/6 inhibitors [8]

ВБП (95% ДИ)	По меньшей мере 6 мес (92,3%)		По меньшей мере 12 мес (71,6%)		По меньшей мере 18 мес (50,0%)	
	Эласестрант (n=103)	Стандартная ЭТ (n=102)	Эласестрант (n=78)	Стандартная ЭТ (n=81)	Эласестрант (n=55)	Стандартная ЭТ (n=56)
Медиана, мес	4,14 (2,20–7,79)	1,87 (1,87–3,29)	8,61 (4,14–10,84)	1,91 (1,87–3,68)	8,61 (5,45–16,89)	2,10 (1,87–3,75)
Спустя 6 мес	42,43 (31,15–53,71)	19,15 (9,95–28,35)	55,81 (42,69–68,94)	22,66 (11,63–33,69)	58,57 (43,02–74,12)	27,06 (13,05–41,07)
Спустя 12 мес	26,02 (15,12–36,92)	6,45 (0,00–13,65)	35,81 (21,84–49,78)	8,39 (0,00–17,66)	35,79 (19,54–52,05)	7,73 (0,00–20,2)
Спустя 18 мес	20,7 (9,77–31,63)	0,00 (–)	28,49 (14,08–42,89)	0,00 (–)	30,68 (13,94–47,42)	0,00 (–)
ОР (95% ДИ)	0,517 (0,361–0,738)		0,410 (0,262–0,634)		0,466 (0,270–0,791)	

ветственно; и у больных после CDK4/6-ингибиторов – 5,5 мес, 3,8 мес vs 2,1 мес соответственно. Кроме того, камизестрант в дозах 75 и 150 мг значимо превосходил фулвезестрант по уровню ОО – 15,7%, 20% vs 11,8% и КЭ – 47,3%, 49,3% vs 38,4% соответственно [9]. Анализ безопасности лечения показал редкую частоту развития НЯ 3–4-й степени (<3%) и отсутствие фатальных проявлений токсичности камизестранта; редукция дозы и отмена терапии были нечастыми. Таким образом, камизестрант, являющийся представителем нового поколения класса SERD, демонстрирует высокую эффективность и безопасность у больных с предлеженным HR+HER2-негативным РМЖ (в том числе после ингибиторов CDK4/6 и при наличии ESR1-мутации), что делает весьма привлекательным дальнейшее изучение препарата как в качестве монотерапии, так и комбинациях [9].

В РКИ III фазы TROPiCS-02 изучена эффективность представителя класса конъюгатов моноклональных антител (ADC) и цитостатиков с анти-TROP2-механизмом действия сацитумаба говитекана (SG) против терапии по выбору врача у 543 больных с предлеженным HR+HER2-негативным распространенным РМЖ (прогрессирование после ≥1 линии ЭТ, включая ингибиторы CDK4/6; прогрессирование после 2–4 линий ХТ по поводу мРМЖ) [10]. Пациенты рандомизированы в группы:

- 1) SG в дозе 10 мг/кг в 1 и 8-й дни каждые 21 день;
- 2) ХТ по выбору врача – ТВВ (капецитабин, винорелбин, гемцитабин или эрибулин).

Терапия SG по сравнению с ТВВ привела к значимому увеличению уровня ОО (21% vs 14%), КЭ (34% vs 22%), медианы продолжительности ответа (8,1 мес vs 5,6 мес), а также значимому увеличению медианы ВБП (5,5 мес vs 4,0 мес; ОР 0,66; $p=0,0003$) и ОВ (14,4 мес vs 11,2 мес; ОР 0,79; $p=0,02$) [10].

Влияет ли уровень экспрессии рецептора TROP2 на эффективность SG, предстояло изучить в дополнительном анализе РКИ TROPiCS-02, который и был представлен на конференции SABCS в 2022 г. Экспрессия TROP2 выявлена в 95% опухолей, в 12% случаев она была низкой (≤ 10), у 24% пациентов – от 10 до 100 баллов и у 58% соответствовала ≥ 100 (H-score). Вне зависимости от уровня экспрессии рецептора TROP2 (< 10 ; 10–100 или ≥ 100) терапия SG демонстрировала значимый выигрыш как в отношении безрецидивной выживаемости, так и ОВ, что говорит об отсутствии необходимости в определении уровня экспрессии рецептора TROP2 для назначения SG и прогнозирования его эффективности при HR+HER2-негативном распространенном РМЖ [10].

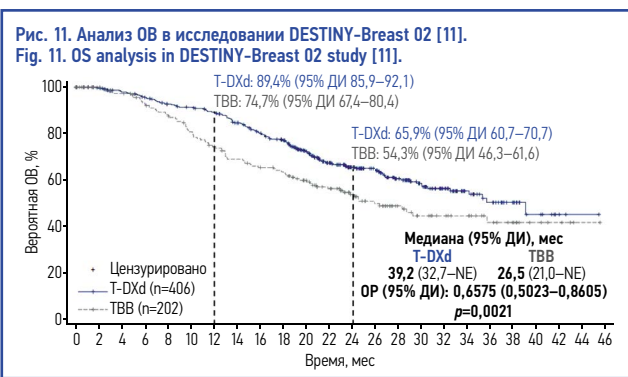
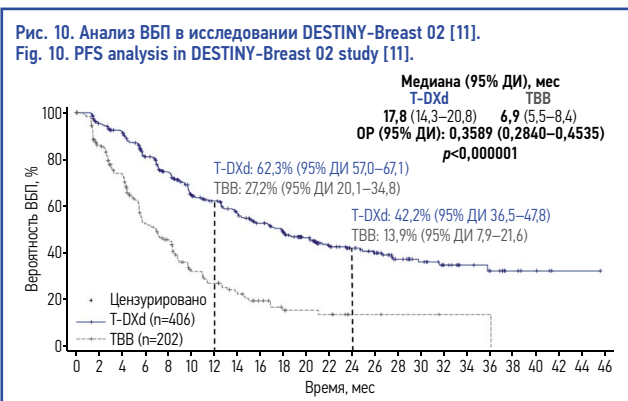
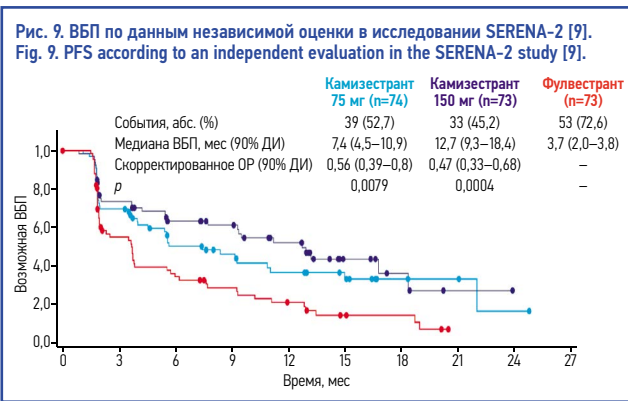
Новости в лечении HER2+ распространенного РМЖ

На конференции SABCS 2022 доложены результаты четырех интереснейших исследований по изучению эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана (T-DXd) у больных с HER2+ предлеженным мРМЖ. Среди них – 2 РКИ III фазы и 2 крупных популяционных анализа из рутинной практики онкологов Италии и Японии [11–14]. T-DXd является ярким представителем класса ADC, который благодаря своему уникальному строению и механизму действия продемонстрировал сверхэффективность при HER2+ предлежном мРМЖ в серии крупных рандомизированных исследований II–III фазы [15–18]. Высокое соотношение цитостатика дерукстекана (ингибитора топоизомеразы I) к трастузумабу (индекс DAR 8:1) обеспечивает накопление в опухолевой клетке с гиперэкспрессией рецептора HER2 высокой концентрации T-DXd; после расщепления линкера освободившийся цитостатик, благодаря мембранной проницаемости, свободно выходит из «таргетной» опухолевой клетки и затекает в соседние, даже не содержащие рецептора HER2 (эффект «свидетеля»), что обеспечивает гибель всего гетерогенного пула при HER2+ РМЖ [15, 16].

В Сан-Антонио впервые продемонстрированы данные открытого РКИ III фазы DESTINY-Breast 02, в котором изучена эффективность и безопасность терапии T-DXd против терапии по выбору врача (трастузумаб + капецитабин или лапатиниб + капецитабин) при предлежном HER2+ распространенном РМЖ. Медиана возраста женщин в исследовании составила 54 года; около 80% были младше 65 лет, со статусом ECOG 0–1, с висцеральными метастазами (около 80%); поражение головного мозга (ГМ) имели 18% больных. Медиана предшествующих линий лечения по поводу мРМЖ – 2 (2 и 3 линии получили 67% пациенток); предшествующая терапия включала трастузумаб (у 100% больных), трастузумаб эмтанзин (T-DM1) – у 100%, пертузумаб (у 78%) и другие режимы лечения [11].

Терапия T-DXd в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед по сравнению с ТВВ привела к значимому снижению риска рецидива на 65% и увеличению ВБП (медиана – 17,8 мес vs 6,9 мес; $p<0,000001$); 1 и 2 года без прогрессирования пережили 62,3 и 42,2% пациенток на T-DXd против 27,2 и 13,9% больных на ТВВ (рис. 10) [11].

При подгрупповом анализе все пациентки имели значимый выигрыш от терапии T-DXd, вне зависимости от возраста, статуса гормональных рецепторов, предшествующей



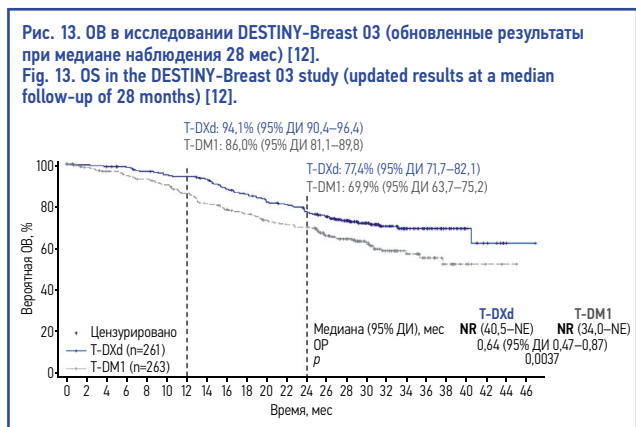
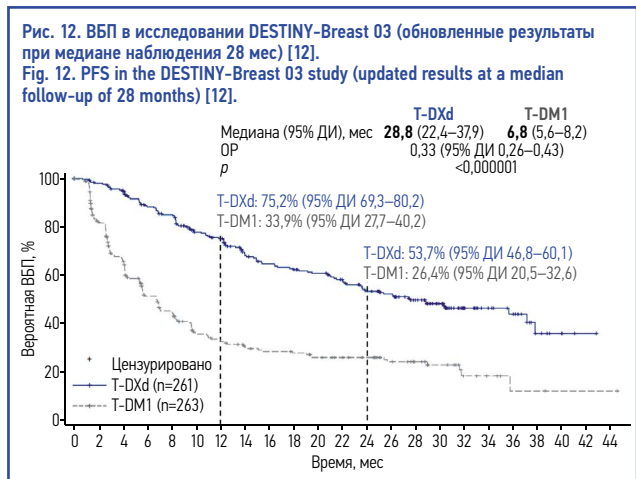
терапии, наличия висцеральных метастазов, числа предшествующих линий лечения и статуса ECOG.

Несмотря на небольшой срок наблюдения (медиана – 21,5 мес), терапия T-DXd привела к значимому снижению риска смерти на 35% и увеличению ОВ (медиана – 39,2 мес vs 26,5 мес; *p*=0,0021); благодаря T-DXd 1 и 2 года пережили 89,4 и 65,9% больных, в то время как при терапии по выбору врача – 74,7 и 54,3% соответственно (рис. 11).

Обращает на себя внимание и высокий уровень ответа на терапию T-DXd: ЧОО достигла 69,7% (включая 14% полных ответов), КЭ составила 82,3%, что значительно больше, чем на TBB: ОО – 29,2%, КЭ – 46%. При оценке безопасности терапии в исследовании DESTINY-Breast 02 не отмечено каких-либо новых сигналов для T-DXd; частота НЯ, приведших к отмене терапии, составила 14,4%, интерстициальная болезнь легких отмечена у 10,4% больных (1–3-й степени – 9,8%; 5-й степени – у 0,5%) [11].

Таким образом, результаты РКИ III фазы DESTINY-Breast 02 подтверждают ранее представленные результаты исследований DESTINY-Breast 01 и 03; T-DXd в настоящий момент является лучшей опцией лечения преддечного HER2+ распространенного РМЖ [11].

На конференции SABCS в 2022 г. также представлены обновленные результаты исследования DESTINY-Breast 03, в котором сравнивались эффективность и безопасность те-



рапии T-DXd и трастузумаб эмтанзином у больных преддечным HER2+ РМЖ [12]. DESTINY-Breast 03 – рандомизированное открытое исследование III фазы, в котором 524 пациента получили терапию T-DXd в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед либо T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг 1 раз в 3 нед (рандомизация – 1:1) в качестве 2-й и последующих линий лечения [12, 18]. Следует отметить, что висцеральные метастазы были у 70% больных в исследовании, а поражение ГМ – у 16%. При медиане наблюдения 28 мес на терапии T-DXd оставались 29,2% больных против 6,9% больных на терапии T-DM1; основной причиной отмены лечения стало прогрессирование заболевания, которое было значимо реже в группе T-DXd по сравнению с T-DM1 (36,6% vs 68,2%). Обновленные результаты ВВП демонстрируют 4-кратный выигрыш T-DXd перед T-DM1: медиана ВВП – 28,8 мес vs 6,8 мес, снижение риска рецидива на 67%; 2 года без прогрессирования пережили 53,7% больных в группе с T-DXd против 26,4% больных в группе T-DM1; *p*<0,000001 (рис. 12) [12].

Терапия T-DXd обеспечила значимое снижение риска смерти на 36% и увеличение показателей 2-летней ОВ по сравнению с T-DM1 (77,4% vs 69,9%); *p*=0,0037 (рис. 13). Следует отметить, что выигрыш от терапии T-DXd имели все пациенты, вне зависимости от гормонального статуса опухоли, наличия висцеральных метастазов и поражения ГМ, предшествующего лечения, в том числе и терапии пертузумабом [12].

Ответ на терапию T-DXd был весомым: ЧОО и КЭ достигли 78,5% (включая полные ответы у 21%) и 89,3% соответственно, в то время как на терапии T-DM1 аналогичные показатели составили 35 и 46,4%. При более продолжительном наблюдении за пациентами каких-либо новых сигналов по безопасности не обнаружено, частота развития интерстициальной болезни легких составила 15,2% в группе с T-DXd (все НЯ≤3-й степени) vs 3,1% в группе T-DM1 (аналогично все НЯ≤3-й степени) [12].

Таким образом, обновленные результаты исследования DESTINY-Breast 03 подтверждают высокую эффективность

Рис. 14. Оценка ответа на терапию T-DXd в исследовании ROSET BM [14].
Fig. 14. Assessment of response to T-DXd therapy in the ROSET BM study [14].

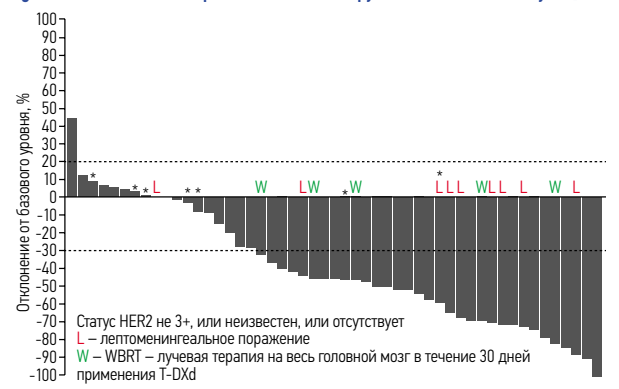
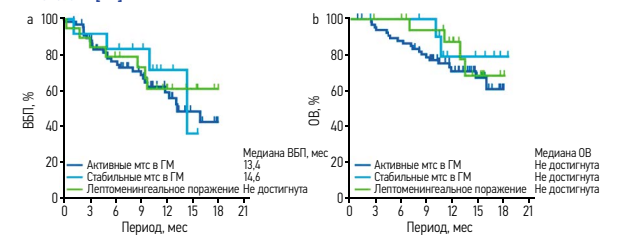


Рис. 15. Показатели ВБП (а) и ОВ (б) в исследовании ROSET BM в зависимости от вида метастазов (мтс) в ГМ [14].
Fig. 15. PFS (a) and OS (b) in the ROSET BM study by the type of metastases in the brain [14].

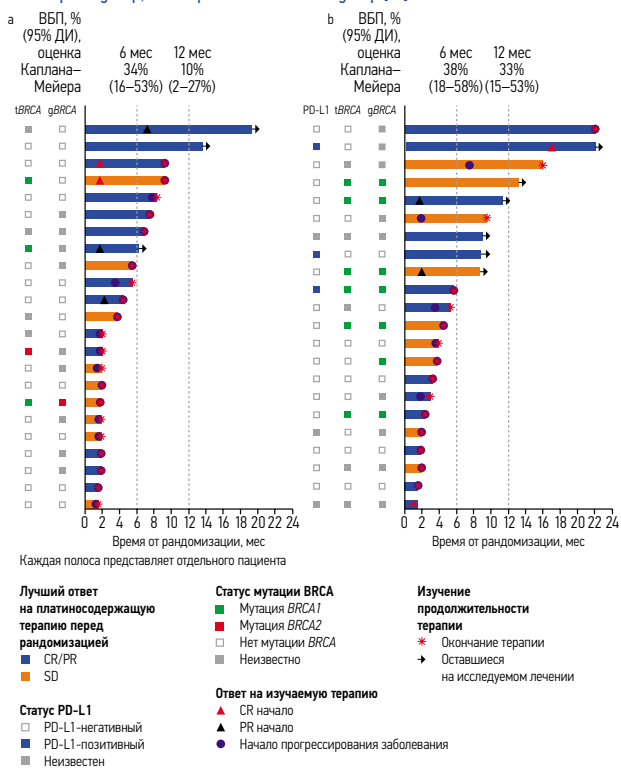


и преимущество T-DXd перед терапией T-DM1, а также приоритет использования препарата в качестве 2-й линии в лечении предлеченного HER2+ мРМЖ [12].

Заслуживают особого внимания результаты двух крупных популяционных исследований по анализу эффективности и безопасности терапии T-DXd в рутинной практике онкологов Италии (DE-REAL study) и Японии (ROSET BM study). В исследовании DE-REAL study 143 больных с HER2+ предлеченным мРМЖ получали лечение T-DXd в 11 онкологических клиниках Италии [13]. Медиана возраста больных составила 56 лет (33–84); HR+/HR-статус опухоли имели 75/25% пациентов; T-DXd назначался в основном в качестве 3-й и последующих линий (29 и 56% соответственно). Анализ эффективности терапии T-DXd в рутинной практике показал высокую эффективность: ЧОО достигла 68% (в том числе полного ответа – 6%), КЭ – 93%; 1-летняя ВБП составила 56,7% для всей группы (100% – при назначении T-DXd в ≤2-й линии терапии; 54,1% – при назначении T-DXd в ≥3-й линии терапии). Анализ НЯ подтвердил управляемый профиль безопасности терапии T-DXd: НЯ всех степеней отмечены у 56% больных (наиболее частые – тошнота, нейтропения, астения), серьезные НЯ имели 15% больных, среди них интерстициальная болезнь легких отмечена в 2 случаях. Не отмечено ни одного случая НЯ 5-й степени, а также каких-либо новых сигналов по токсичности лечения. Таким образом, DE-REAL study подтверждает высокую эффективность и безопасность терапии T-DXd в лечении HER2+ предлеченного мРМЖ. Использование T-DXd в рутинной практике имеет схожие результаты с данными крупных РКИ DESTINY-Breast 01 и 02 (1-летняя безрецидивная выживаемость в исследовании DE-REAL study – 56,7%, ЧОО и КЭ – 68 и 93%), при этом НЯ предсказуемы и управляемы [13].

Второе исследование ROSET BM study посвящено анализу эффективности терапии T-DXd у 104 японских пациентов с HER2+ распространенным РМЖ с поражением ГМ [14]. Важно отметить, что в данное исследование включались пациенты с любым поражением центральной нервной системы вне зависимости от факта применения лучевой терапии (симптомные или асимптомные метастазы,

Рис. 16. ВБП у больных в исследовании DORA в зависимости от BRCA и PD-L1 статуса: а – группа олапариба; б – группа олапариб + дурвалумаб [19].
Fig. 16. PFS in patients in the DORA study depending on BRCA and PD-L1 status: а – olaparib group; б – olaparib + durvalumab group [19].



и/или лептоменингеальное поражение), что делает исследуемую популяцию больных исключительно сложной. Медиана времени от старта терапии T-DXd до централизованной оценки ответа в ГМ, проводимой тремя независимыми специалистами-рентгенологами, составила 56 дней. Большинство больных в исследовании были моложе 65 лет (72%), HR+/HR-негативный статус опухоли отмечен в 57/42% случаев; висцеральные метастазы – в 76%; 79% больных получили ≥3 линии предшествующего лечения по поводу мРМЖ (медиана – 4). У 87% пациентов метастазы в ГМ были активными (в 70% – с лептоменингеальным поражением), стабильные метастазы имели всего 6%, только лептоменингеальное поражение – 2%). Анализ эффективности терапии, представленный на конференции SABCs 2022 для 51 пациента, был впечатляющим; ЧОО для всей группы составила 62,7% (54,1% – при активных метастазах, 77,8% – при лептоменингеальных), частота КЭ к 6 мес лечения достигла 70,6% для всей группы (62,2% – при активных метастазах и 88,9% – при лептоменингеальном поражении); рис. 14 [14].

Показатели ВБП были высоки и не зависели от локализации и активности метастазов: медиана ВБП составила 16,1 мес (в общей группе), 13,4 мес (при активных метастазах в ГМ), 14,6 мес (при стабильных метастазах в ГМ) и не была достигнута при лептоменингеальном поражении. Медиана ОВ не достигнута для всех пациентов в исследовании (рис. 15) [14].

Таким образом, авторы исследования ROSET BM study продемонстрировали высокую эффективность терапии T-DXd в популяции больных с предлеченным HER2+ РМЖ с метастатическим поражением ГМ; чрезвычайно важно, что эффективность лечения была высока и не зависела от локализации и активности метастазов, что делает терапию T-DXd универсальной в такой сложной клинической ситуации [14].

Новости в лечении ТН распространенного РМЖ

Среди исследований по лечению ТН мРМЖ заслуживают внимания два небольших, но весьма оригинальных РКИ II фазы – DORA и ALICE [19, 20]. Исследование DORA посвящено оценке эффективности монотерапии PARP-ингибито-

Рис. 17. ВБП в исследовании ALICE: а – общая группа; б – при PD-L1+ статусе; с – при PD-L1- статусе.
Fig. 17. PFS in the ALICE study: a – overall group; b – with PD-L1+ status; c – with PD-L1- status.

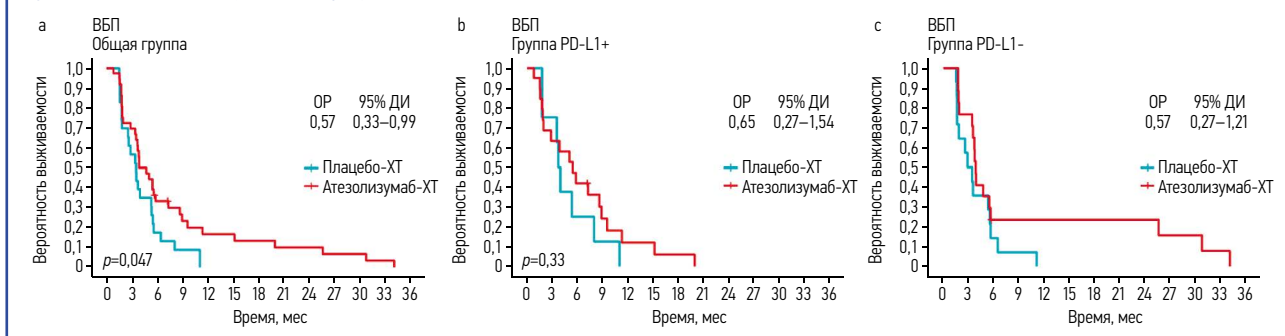


Рис. 18. Бенефит иммуномодулирующей ХТ с атезолизумабом в РКИ IIb фазы ALICE при низком стартовом уровне Treg-лимфоцитов (а) и высоком уровне TILs (б) [21].
Fig. 18. Benefit of immunomodulatory chemotherapy with atezolizumab in the ALICE phase IIb RCT with a low background count of Treg lymphocytes (a) and a high count of TILs (b) [21].

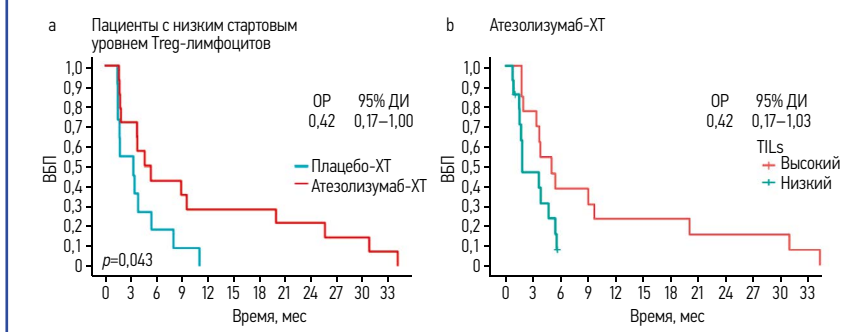
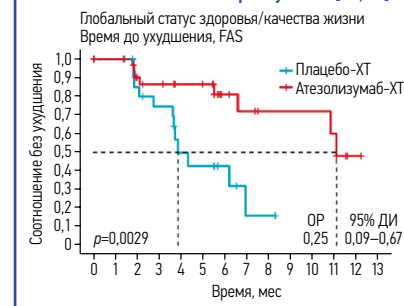


Рис. 19. Влияние иммуномодулирующей ХТ с атезолизумабом в РКИ IIb фазы ALICE на ОВ и времени до ухудшения качества жизни [20, 21].
Fig. 19. Effect of immunomodulatory CT with atezolizumab in the ALICE phase IIb RCT on OS and time to deterioration in quality of life [20, 21].



ром олапарибом по сравнению с комбинацией иммунопрепарата дурвалумаб с олапарибом у больных с ТН мРМЖ с клиническим ответом (полный/частичный или длительная стабилизация) на предшествующую платиносодержащую ХТ, проведенную в качестве 1-й (у 80% больных) и 2-й (у 20%) линий лечения мРМЖ [19]. Уникальность данного исследования заключается не только в том, что пациенты (n=45) получали исследуемую терапию олапарибом ± дурвалумаб в качестве 2 и 3-й линий лечения ТН мРМЖ, но и в том, что лечение не зависело от статуса BRCA и наличия экспрессии PD-L1. У больных проведено исследование крови и ткани опухоли на наличие BRCA1/2-мутаций методом NGS; патогенные мутации выявлены только у 30% больных в исследовании. Результаты оказались весьма интригующими: медиана ВБП в группе олапариба составила 4,0 мес (все пациентки), 5,4 мес (если пациентки имели ранее ОО на терапию препаратами платины) и 2,2 мес (если в ответ на терапию препаратами платины имели стабилизацию); при этом в данной группе только одна пациентка имела подтвержденную BRCA-мутацию. В группе олапариб + дурвалумаб результаты оказались еще значимее: для всех пациентов медиана ВБП достигла 6,1 мес (7,6 мес – с предшествующим ОО на терапию препаратами платины и 4,4 мес – с предшествующей стабилизацией); при наличии BRCA-мутации медиана ВБП на данной комбинации достигла 8,2 мес vs 2,9 мес – при BRCA-негативном статусе. Следует отметить, что в группе олапариб + дурвалумаб у 41% больных показатели ВБП превысили 8 мес, а в 18% случаев превысили 12 мес, и такой «сверхответ» на исследуемую бесцитостатическую комбинацию не ассоциировался с наличием PD-L1+ статуса опухоли, что позволяет задуматься о целесообразности тестирования при ТН РМЖ (рис. 16) [19].

Профиль переносимости лечения был достаточно благоприятным; частота НЯ 3–4-й степени составила 39% (олапариб) и 36% (олапариб + дурвалумаб), отмены терапии по токсичности были редкими. Медиана ОВ достигла 21,7 (группа олапариба) и 18,3 мес (группа комбинации) [19].

Авторы исследования делают вывод, что полученные результаты РКИ II фазы DORA значимо превышают историче-

ский контроль (медиана ВБП около 2 мес при других режимах 2–3-й линий лечения ТН мРМЖ), а сама идея селекции больных для терапии комбинацией PARP ингибиторами с иммунотерапией в зависимости от ответа на предшествующую терапию препаратами платины представляется весьма ценной и требует дальнейшего изучения на большем клиническом материале [19].

Завершает TOP-12 исследований по распространенному РМЖ РКИ IIb фазы ALICE trial, в котором проведен анализ эффективности и безопасности иммуномодулирующей ХТ ± атезолизумаб у больных с ТН мРМЖ [20]. Пациенты (n=70), получившие ≤1 линии предшествующей ХТ по поводу мРМЖ, рандомизированы в 2 группы:

- 1) химиоиммунотерапии – липосомальный доксорубин по 20 мг/м² каждые 2 нед с метронным циклофосфамидом (50 мг в день, 2/4 нед) + атезолизумаб;
- 2) та же ХТ без атезолизумаба [20].

Выбор такого необычного режима-партнера иммунотерапии имел глубокую научную идею. С одной стороны, липосомальный доксорубин не требует премедикации глюкокортикоидами, что позволяет избежать их неблагоприятного влияния на эффективность атезолизумаба; с другой стороны, циклофосфан в низких дозах в метронном режиме снижает уровень супрессорных Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), что может позволить иммунотерапии лучше реализовать противоопухолевый эффект [21]. Следует отметить, что исследование допускало включение больных с предшествующей терапией антрациклинами и циклофосфамидом на этапе лечения раннего РМЖ, но с условием, что после окончания терапии до прогрессирования прошло более 12 мес [20, 21].

Результаты исследования показали преимущество комбинации атезолизумаба с иммуномодулирующей ХТ в значимом снижении риска рецидива на 43% и увеличении медианы ВБП с 3,5 до 4,3 мес (p=0,047); причем как при статусе PD-L1+, так и при PD-L-негативном статусе отмечено численное увеличение ВБП и снижение риска рецидива на 35 (PD-L1+) и на 43% (PD-L1-); рис. 17. Спустя 15 мес лечения 14,7% пациентов из группы химиоиммунотерапии не име-

ли прогрессирования, в то время как в группе без атезолизумаба к данному сроку наблюдения прогрессирование зарегистрировано у всех больных [20, 21].

Химиоиммунотерапия привела к увеличению уровня ОО и КЭ по сравнению с ХТ без атезолизумаба: 27,5% vs 17,9% (ОО) и 50% vs 35,7% (КЭ) соответственно [20, 21].

Согласно дизайну исследования до начала лечения и через 8 нед после старта терапии в крови пациентов определялся уровень Трег-лимфоцитов и было отмечено выраженное снижение уровня Трег в обеих группах (значимое – в группе с атезолизумабом, с 3,28 до 2,33%; $p < 0,0001$, численное – в группе иммуномодулирующей ХТ, с 2,82 до 2,2%; $p = 0,054$). Более того, низкий уровень Трег-лимфоцитов до начала лечения оказался предиктором лучшей эффективности химиоиммунотерапии, так же как и высокий уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в опухоли (рис. 18) [21].

Химиоиммунотерапия с атезолизумабом не привела к значимому увеличению ОВ в исследовании ALICE, но способствовала существенному продлению времени до ухудшения качества жизни (рис. 19) [20, 21].

При этом профиль безопасности был управляемым и предсказуемым; НЯ 3–4-й степени отмечены у 62% больных в группе химиоиммунотерапии и у 43% – в группе без атезолизумаба; иммуноопосредованные НЯ – 10% vs 4% соответственно. НЯ, приведшие к отмене терапии, развились у 18% (при химиоиммунотерапии) vs 7% (без атезолизумаба); не отмечено случаев развития НЯ, приведших к гибели больных [20, 21].

Авторы исследования делают вывод, что идея о синергизме иммуномодулирующей ХТ и атезолизумаба под-

твердилась, а РКИ 2b фазы ALICE стало первым анализом, показавшим возможность комбинации антрациклинов (липосомального доксорубина) и циклофосфида с иммунотерапией, в том числе и у пациентов с наличием предшествующей терапии антрациклинами на этапе лечения раннего РМЖ; однако требуются более многочисленные исследования для подтверждения эффективности такого подхода. Кроме того, будущие исследования позволят ответить на вопрос, действительно ли селекция больных для химиоиммунотерапии требует оценки PD-L1-статуса или более значимым предиктором ее эффективности станет иммуногенный потенциал пациентов (высокий уровень TILs в опухоли и качественный состав лимфоцитов) [20, 21].

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

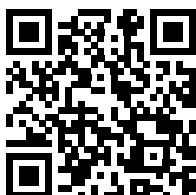
Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lu Y-S. Primary Results From the Randomized Phase II RIGHT Choice Trial of Premenopausal Patients With Aggressive HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treated With Ribociclib + Endocrine Therapy vs Physician's Choice Combination Chemotherapy. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Рак молочной железы. Клинические рекомендации Минздрава России. Современная Онкология. 2021;23(1):5-40 [Breast cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):5-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200823
- ESMO Metastatic breast cancer guidelines. Available at: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>. Accessed: 05.01.2023.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 1.2023 – January 27, 2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines>. Accessed: 05.01.2023.
- Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 17):LBA1004. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1004
- Mayer EL, Ren Y, Wagle N, et al. Palbociclib After CDK4/6i and Endocrine Therapy (PACE): A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab for Endocrine Pre-treated ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Turner NC. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Results from the Phase III CAPItello-291 trial. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Bardia A. EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Oliveira M, Pominchuk D, Nowecki Z, et al. Camizestrant, a next generation oral SERD vs fulvestrant in post-menopausal women with advanced ER-positive HER2-negative breast cancer: Results of the randomized, multi-dose Phase 2 SERENA-2 trial. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab Govitecan (SG) vs Treatment of Physician's Choice (TPC): Efficacy by Trop-2 Expression in the TROPiCS-02 Study of Patients (Pts) With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (mBC). SABCS 2022. *Cancer Res*. 2023;83(Suppl. 5):GS1-11.
- Krop I, Park YH, Kim S-B, et al. Trastuzumab deruxtecan vs physician's choice in patients with HER2+ unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: primary results of the randomized phase 3 study DESTINY-Breast02. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Hurvitz S. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. SABCS 2022, Oral Presentation.
- Botticelli A. (P1-11-13) DE-REAL: Italian multicenter experience of trastuzumab deruxtecan in a real world setting. SABCS 2022, Poster #534596.
- Yamanaka T. (PD7-01) Trastuzumab deruxtecan for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer with brain and/or leptomeningeal metastases: A multicenter retrospective study (ROSET-BM study). SABCS 2022, Poster #534479.
- Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(3):173-85. DOI:10.1248/cpb.c18-00744
- Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-108.
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-21. DOI:10.1056/NEJMoa1914510
- Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-54.
- Sammons S. (PD11-12) DORA: A Phase II, Multicenter, International, Non-Comparator Study of Olaparib (O) +/- Durvalumab (D) as a chemotherapy-free maintenance strategy in platinum treated advanced triple-negative breast cancer (atNBC). SABCS 2022, Poster #534538.
- Kyte JA. (PD11-11) Results from ALICE – Atezolizumab Combined with Immunogenic Chemotherapy in Patients with Metastatic Triple Negative Breast Cancer, a Randomized Phase IIb Trial. SABCS 2022, Poster #534018.
- Røsevoold AH, Andresen NK, Bjerre CA, et al. Atezolizumab plus anthracycline-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the randomized, double-blind phase 2b ALICE trial. *Nat Med*. 2022;28(12):2573-83. DOI:10.1038/s41591-022-02126-1



Статья поступила в редакцию /
The article received: 30.01.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 27.03.2023

OMNIDOCTOR.RU