



ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
РЕНТГЕНОРАДИОЛОГИИ (ВЕСТНИК РНЦРР), 2023, Т. 2023, № 3
ОБЗОР

Тройной негативный рак молочной железы: обзор современных методов лечения

С.А. Большакова, Ю.М. Бычков

ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Для цитирования: Большакова С.А., Бычков Ю.М. Тройной негативный рак молочной железы: обзор современных методов лечения. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2023; 2023(3):1-19. EDN: [APNNFS](#)

Адрес для корреспонденции: Светлана Алексеевна Большакова, bolshakovasvetlana@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 10.06.2023; одобрена после рецензирования 18.07.2023; принята к публикации 28.08.2023.

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин; на тройной негативный РМЖ (ТНРМЖ) приходится 10–20% случаев. ТНРМЖ представлен достаточно агрессивным фенотипом с более высоким риском рецидива (особенно в течение первых 3-5 лет после постановки диагноза). Исторически варианты лечения данного вида злокачественной опухоли ограничивались использованием цитостатиков. Определение специфического молекулярного профиля опухоли расширяет терапевтические возможности. В этом обзоре рассматриваются последние данные по базовой классификации, подтипированию и лечению ТНРМЖ, включая новые препараты, такие как конъюгаты моноклональных антител, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы PARP и препараты, воздействующие на рецепторы андрогенов. Дальнейшие исследования необходимы для поддержки использования новых методов лечения ТНРМЖ и выявления новых биомаркеров, которые позволят определить новые терапевтические мишени или стать маркерами прогноза.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), химиотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы PARP, циркулирующая опухолевая ДНК

Triple negative breast cancer: a review of modern methods of treatment

S.A. Bolshakova, Yu.M. Bychkov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

For citation: Bolshakova S.A., Bychkov Yu.M. Triple negative breast cancer: a review of modern methods of treatment. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2023; 2023(3):1-19. (In Russ.). EDN: [APNNFS](#)

Address for correspondence: Svetlana A. Bolshakova, bolshakovasvetlana@rambler.ru

The article was submitted on June 03, 2023; approved after reviewing on July 18, 2023; accepted for publication on August 28, 2023.

Summary

Breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm in women; triple negative breast cancer (TNBC) accounts for 10-20% of cases. TNBC presents with a rather aggressive phenotype with a higher risk of recurrence (especially within the first 3-5 years after diagnosis). Historically, treatment options for this type of malignancy have been limited to the use of cytostatics. Determining the specific molecular profile of the tumor expands the therapeutic options. This review discusses recent data on the basic classification, subtyping, and treatment of TNBC, including new drugs such as monoclonal antibody conjugates, immune checkpoint inhibitors, PARP inhibitors, and drugs targeting androgen receptors. Further research is needed to support the use of novel therapies for TNBC and to identify novel biomarkers that will detect new therapeutic targets or become prognostic markers.

Key words: triple negative breast cancer (TNBC), chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, PARP inhibitors, circulating tumor DNA

Введение

Рак молочной железы является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у женщин. Это гетерогенное заболевание, молекулярные подтипы которого определяются в том числе по уровню экспрессии гормональных рецепторов на клеточной поверхности. Для ТНРМЖ характерно отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, а также рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2) на поверхности опухолевых клеток. ТНРМЖ, как правило, встречается у молодых женщин и имеет более высокий уровень смертности – 40% на поздних стадиях в течение первых 5-ти лет после постановки диагноза [9,16, 44]. По некоторым данным частота рецидивов при ТНРМЖ более 25%. В частности, остаточное микрометастатическое заболевание после неoadъювантной ПХТ при ТНРМЖ связано с повышенным риском рецидива опухоли, при этом возможности традиционной адъювантной химиотерапии ограничены. В результате этого наблюдается значительное и постоянное увеличение числа клинических исследований, направленных на лечение ТНРМЖ.

Изложение основного материала

Подтипы ТНРМЖ

В 2011 г. Lehmann с соавторами, проведя профилирование экспрессии генов в образцах опухолей 587 пациентов с тройным негативным РМЖ (ТНРМЖ), разделили его на 6 подтипов: базальноподобный 1 (BCL1), базальноподобный 2 (BCL2), мезенхимальный (M), мезенхимальный стволоподобный (MSL), иммуномодулирующий (IM), люминальный андрогенчувствительный (LAR) [33,34]. Bustein с соавторами изучили образцы опухоли у 198 пациентов и разделили ТНРМЖ на четыре подтипа на основе выявленных потенциальных мишеней [11]: 1 подтип LAR, который экспрессирует рецепторы андрогенов и муциновые рецепторы на клеточной поверхности; 2 – мезенхимальный подтип, который экспрессирует рецепторы факторов роста, такие как рецепторы тромбоцитарного фактора роста α (PDGFR- α) и рецептор c-kit; 3 – базальноподобный иммуносупрессивный подтип, который экспрессирует иммуносупрессивную молекулу V-Set Domain Containing T-cell activation inhibitor 1 (VTCN1); 4 – базальноподобный иммуноактивирующий подтип, для которого характерна активация трансдуктора сигнала и активатора транскрипции (STAT).

Учитывая важную роль длинных некодирующих РНК в клеточных процессах была предложена новая классификация, включающая профили транскриптома как матричных РНК, так и некодирующих РНК, чтобы помочь лучше понять гетерогенность ТНРМЖ. В

2016 г. Liu с соавторами провели анализ 165 образцов ТНРМЖ, объединив анализ экспрессии мРНК и некодирующей РНК с анализом коэкспрессии с целью выявления взаимодействия между мРНК и некодирующей РНК [37]. В этой работе также исследовались гены иммуномодулирующих подтипов, которые ранее были связаны со стимуляцией Т-клеток, врожденным и приобретенным иммунным ответом (табл. 1) [35]. Была выявлена взаимосвязь между процессами в иммунных клетках и процессом образования опухоли при ТНРМЖ. Было установлено, что гены иммуномодулирующих подтипов участвуют в регуляции иммунных клеток путем изменения передачи цитокиновых сигналов, процессинга антигенов и путей патогенеза иммунных клеток, таких как Т-клетки, В-клетки, хемокинов и ядерного фактора-кВ (NF-кВ) [37]. Рецепторно-взаимодействующий белок 2 (RIP-2) был связан с химиорезистентностью ТНРМЖ к паклитакселу. Jaafar с соавторами продемонстрировали, что высокая экспрессия RIP-2 коррелирует с худшим прогнозом и более высоким риском рецидива, поскольку RIP-2 приводит к активации NF-кВ, что способствует выживанию опухолевой клетки [30]. Выявлено влияние других генов на иммунный ответ: С-С-мотив хемокиновый рецептор 2 (CCR2), хемокиновый лиганд 5 (CCL5), кластер дифференцировки 1 (CD1C), С-С-С мотив хемокиновый лиганд 10 (CXCL10), С-Х-С мотив хемокиновый лиганд 11 (CXCL11), С-Х-С мотив хемокиновый лиганд 13 (CXCL13) – также экспрессируются при ТНРМЖ, что еще больше подтверждает роль иммунитета в онкогенезе ТНРМЖ.

Табл. 1. Подтипы ТНРМЖ, основанные на классификации FUSCC (Шанхайский Онкологический Центр университета Фудань)

Классификация FUSCC	Пути патогенеза
IM (Иммуномодулирующий)	<ul style="list-style-type: none"> - Взаимодействие: цитокин – цитокиновых рецепторов - Т-клеточный рецепторный путь патогенеза - В-клеточный рецепторный путь патогенеза - Хемокиновый путь патогенеза - NF-кappa B путь патогенеза
LAR (Люминальный андрогенчувствительный)	<ul style="list-style-type: none"> - Биосинтез стероидных гормонов - Метаболизм порфирина и хлорофилла - RAR путь патогенеза - Метаболизм андрогенов и эстрогенов
MES (Мехенхимальноподобный)	<ul style="list-style-type: none"> - Взаимодействие с ECM-рецепторами - Очаговая адгезия - TGF-β путь патогенеза - ABC – транспортер - Адипоцитокиновый путь патогенеза
Базальноподобный	<ul style="list-style-type: none"> - Митотический клеточный цикл - Митотическая прометафаза - М-фаза митотического клеточного цикла - ДНК – репликация - ДНК репарация
Иммуносупрессивный	<ul style="list-style-type: none"> - Иммунный ответ - Врожденный иммунный ответ - Т-клеточный путь патогенеза

Онкогенез в люминальном андрогенчувствительном (LAR) подтипе тесно связан с гормональной регуляцией и активностью метаболизма андрогенов, эстрогена и порфирина, а также с биосинтезом гормонов. Клетки LAR также демонстрируют повышенную экспрессию агониста γ -рецепторов, активируемых пролифератором пироксисом (PPAR- γ). PPAR- γ

участвует в пролиферации опухолевых клеток, инвазии и фенотипических изменениях статуса дифференцировки, но также коррелирует с количественной экспрессией рецепторов андрогенов, что является определяющей характеристикой люминального андрогенчувствительного типа опухолей (LAR) [1]. Интересно, что несмотря на отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена на клеточной поверхности, LAR клинически чувствителен как к антиэстрогенной, так и к антиандрогенной терапии. Это можно объяснить положительной молекулярной активностью сигнального пути эстрогеновых рецепторов, участвующих в онкогенезе LAR несмотря на то, что клетки LAR являются ЭР-негативными [11].

Мезенхимальноподобный (MES) подтип имеет уникальную генную онтологию, характеризуется взаимодействием между рецепторами внеклеточного матрикса, трансмембранными каналами с щелевыми соединениями, путем патогенеза трансформирующего сигнального фактора β (TGF- β) и путями, связанными с фактором роста: адипокиновый путь и путь патогенеза АТФ – связывающих белков – переносчиков [71].

Для базальноподобного и иммунносупрессивного подтипов (BLIS) характерна тесная связь с клеточным циклом и результирующими процессами клеточного деления в дополнение к механизмам репарации, репликации и регуляции ДНК. Клетки BLIS демонстрируют повышенную экспрессию генов, участвующих в клеточной пролиферации, таких как ген серин/треонин-протеинкиназы репликации митотической контрольной точки, неингибируемой бензилмидалозами 1 (BUB1), а также гены центрального белка F (CENPF) и белка регулятора цитокиназа 1 (PRC1). Это приводит к появлению высокой пролиферативной способности у BLIS-опухолей [37], что вызывает подавление иммунологических реакций, в частности включающих передачу сигналов Т-клеток, активацию В-клеток и хемотаксис дендритных клеток. Эти молекулярные процессы приводят к более короткой безрецидивной выживаемости (БРВ) и увеличению частоты рецидивов, что подтверждает предыдущие выводы Burstein с соавторами [37].

Несмотря на то, что прогресс в секвенировании следующего поколения облегчил выявление потенциальных мишеней, немногие результаты стали применяться в клинической практике из-за ограниченных успехов таргетной терапии в общей группе пациентов с ТНРМЖ. Молекулярное типирование позволяет идентифицировать молекулярно-гомогенные группы с определенными геномными изменениями. Парадигма прецизионной медицины в контексте транскриптомного подтипирования должна быть разработана и доработана для пациентов с ТНРМЖ.

1 Химиотерапия при ТНРМЖ

Исторически ТНРМЖ имел ограниченные возможности лечения по сравнению с другими подтипами РМЖ. Основой лечения ТНРМЖ остается цитотоксическая химиотерапия, несмотря на появление новых биологических и таргетных препаратов. Терапевтические преимущества цитотоксической химиотерапии при ТНРМЖ хорошо известны. По сравнению с гормоночувствительным РМЖ проведение химиотерапии при неoadъювантном лечении ТНРМЖ имеет более высокую частоту патоморфозов и может улучшить прогноз у таких пациентов [68]. Тем не менее ТНРМЖ имеет в целом неблагоприятный прогноз [29]. Проведение неoadъювантной ПХТ на ранних стадиях становится стандартом лечения и связано с более высокими показателями полного патоморфоза (30-40%) по сравнению с другими подтипами РМЖ [17]; у пациентов, достигших полного патоморфоза (pCR) улучшаются результаты выживаемости [9]. Таким образом, pCR позволяет прогнозировать отдаленные результаты лечения ТНРМЖ.

Комбинации с включением доксорубина, циклофосфида и паклитаксела считаются стандартом проведения неoadъювантной ПХТ при ТНРМЖ и приводят к pCR в 35-45% случаев [10]. ТНРМЖ также чувствителен к препаратам платины, поскольку для этих опухолей характерно наличие *BRCA1/2* мутаций [28,60,75]. В двух крупных рандомизированных исследованиях CALGB 40603 /Alliance и GeparSixto сравнивали

стандартные схемы лечения с добавлением или без добавления карбоплатина, и были получены более высокие показатели pCR при включении препаратов платины в схемы лечения. В исследовании CALGB 40603 /Alliance оценивали эффективность добавления бевацизумаба ± карбоплатин в схемы неoadъювантной ПХТ при II-III стадиях ТНPMЖ у 443 пациентов [58]. Количество пациентов с pCR увеличилось с 41% до 54% при использовании карбоплатина в схемах лечения ($p=0,0029$). По имеющимся данным добавление карбоплатина к стандартной схеме химиотерапии не увеличивает долгосрочную ОВ [59].

В исследовании GeparSixto приняли участие 595 пациента с II или III стадиями ТНPMЖ, которые были рандомизированы для получения схемы лечения паклитаксел + липосомальный доксорубин + бевацизумаб с карбоплатином или без него [67]. Показатели pCR были достоверно выше в группе с карбоплатином 53,2% против 36,9% ($p=0,005$).

Результат мета-анализа 9-ти рандомизированных исследований ($n=2109$) показал, что добавление препаратов платины к схемам неoadъювантной химиотерапии значительно увеличивает частоту pCR с 37% до 52,1% ($p < 0,001$) [48]. Loibl с соавторами представили данные рандомизированного клинического исследования III фазы BrighTNess, в которое были включены пациенты ($n=634$) с ТНPMЖ. Рандомизация осуществлялась в три группы для получения неoadъювантной ПХТ по схеме: паклитаксел ($n=153$); паклитаксел + карбоплатин ($n=160$); паклитаксел + карбоплатин + ингибитор PARP (велипариб) ($n=316$).

Бессобытийная выживаемость, общая выживаемость (ОВ) и безопасность лечения оценивались с периодом наблюдения ≥ 4 года [38]. Достоверно выше pCR был в группах с карбоплатином. На основании последних рекомендаций Американского Общества Онкологов (ASCO) карбоплатин может быть предложен пациентам с ТНPMЖ для увеличения уровня полного патоморфологического ответа опухоли [12].

В адъювантной терапии роль препаратов платины менее ясна. Продолжается клиническое исследование NRGBR-003 (NCT02488967), в котором пациентов с более высоким риском прогрессирования (наличие метастазов в регионарных л/узлах, при размере первичной опухоли $\geq 3,0$ см), не получавших неoadъювантную ПХТ, рандомизируют для получения стандартной химиотерапии с включением антрациклинов, таксанов с карбоплатином или без него. Предполагается, что это исследование будет завершено в ноябре 2023 года и даст представление о роли препаратов платины в адъювантном режиме. Недавно был выполнен мета-анализ 8-ми клинических исследований по неoadъювантной и адъювантной химиотерапии ($n=2425$), который показал улучшение БРВ и ОВ при добавлении карбоплатина к антрациклинам и таксанам [47]. В целом в настоящее время роль химиотерапии препаратами платины при ТНPMЖ в основном ограничивается неoadъювантной химиотерапией.

Изучение уровня опухолевого патоморфоза, как конечной точки, влияющей на выживаемость при ТНPMЖ, получавших химиотерапию, привело к появлению исследований, оценивающих влияние эскалации лечения у пациентов, у которых полный патоморфоз не был достигнут. В клиническом исследовании CERATE-X910 пациенты с HER2 отрицательным PMЖ при отсутствии полного патоморфоза после проведения неoadъювантной химиотерапии были рандомизированы в группу стандартной МХТ капецитабином (6-8 курсов) или в группу динамического наблюдения [40]. Улучшение отдаленных результатов было в основном отмечено в подгруппе ТНPMЖ, как для безрецидивной выживаемости (69,8% против 56,1%), так и для общей выживаемости (78,8% против 70,3%). Систематический обзор и мета-анализ применения капецитабина в неoadъювантном и адъювантном режиме показали достоверное улучшение 5-тилетней выживаемости ($p < 0,001$) и общей выживаемости ($p < 0,001$) [27].

В клиническом исследовании SYSUC-001 также оценивалась роль адъювантной терапии капецитабином, но в более низкой дозе $650 \text{ мг/м}^2 \times 2$ раза в день. Препарат назначался непрерывно в течение 1 года в качестве поддерживающей терапии [70]. 424 пациента с тройным негативным PMЖ были рандомизированы в группы капецитабина и динамического наблюдения, было отмечено улучшение 5-тилетней безрецидивной

выживаемости (82,8% против 73%; $p=0,03$), статистически достоверных различий в общей выживаемости получено не было (85,5% против 81,3%; $p=0,22$).

Определение PD-L1 экспрессии

По мере того, как важность иммунотерапии, нацеленной на PD-1/PD-L1 возрастает, возникают опасения относительно диагностических тестов, которые определяют уровень этих молекул. Обычно для определения уровня экспрессии PD-L1 используется иммуногистохимический метод. В настоящее время многие доступные тесты разработаны с использованием антител, которые позволяют обнаружить белок PD-L1. В Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировано четыре доступных теста PD-L1 с использованием четырех разных PD-L1 антител (22C3, 2808, SP263, SP142) на двух разных платформах Dako и Ventana, каждая со своей собственной шкалой оценки [3]. В то время как ИГХ анализ на PD-L1 можно использовать для прогнозирования вероятности ответа на анти – PD-1 или анти - PD-L1 терапию, у части пациентов может быть ответ на данный вид лечения и в отсутствие PD-L1 экспрессии. Необходима идентификация альтернативных биомаркеров для отбора пациентов, отвечающих на анти - PD-L1 терапию [3,21,49,52].

Не только химиотерапия при метастатическом ТНРМЖ

1.1 Конъюгат моноклонального антитела – сакцитузумаба говитекан (Троделви ®)

Необходимость улучшения прогноза подтолкнула к поиску эффективных методов лечения данной формы заболевания [20]. Конъюгаты антитело – лекарственный препарат (ADC) представляют собой комбинацию моноклонального антитела и цитотоксического препарата, в качестве примера можно привести трастузумаба эматанин, который применяется для лечения HER2 – позитивного рака молочной железы [20,66,72].

Сацитузумаба говитекан состоит из антитрофобластического антигена 2 наружной клеточной мембраны (Trop2), связанного с противоопухолевым препаратом SN-38, который является активным метаболитом иринотекана (ингибитора топоизомеразы I) [5,7]. Было обнаружено, что Trop2 активируется при всех типах рака, особенно при РМЖ, раке толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы и легких, что делает его идеальной терапевтической мишенью [20,24,74]. Это позволяет целенаправленно доставлять SN-38 к опухолевым клеткам, минуя фармакокинетические проблемы, наблюдаемые при использовании иринотекана [5,7,20].

Препарат был впервые одобрен FDA в апреле 2020 г., после того, как уровень объективного ответа составил 33%, медиана выживаемости без прогрессирования – 5,5 месяцев и общая выживаемость – 13 месяцев в I-II фазе исследования IMMU-132-01 [44]. Окончательное одобрение он получил после исследования III фазы ASCENT, в котором оценивалась эффективность и безопасность сакцизузумаба говитекана по сравнению со стандартной химиотерапией (эрибулин, винорелбин, капецитабин или гемцитабин) для лечения рецидивов или рефрактерного ТНРМЖ [5].

Пациенты, получавшие сацитузумаба говитекан, имели более высокую медиану выживаемости без прогрессирования (4,8 месяцев против 1,7 месяцев) и лучшую общую выживаемость (11,8 месяцев против 6,9 месяцев) по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию [5,7], что указывает на преимущество сацитузумаба говитекана по сравнению с химиотерапией. Побочные эффекты, о которых сообщалось в обеих группах, были схожими: нейтропения, диарея, тошнота, аллопеция, утомляемость, анемия [7]. Тяжелые нежелательные явления, приводящие к выбыванию из исследования, наблюдались у 5% пациентов из каждой исследовательской группы, ни один из случаев смерти не был связан с лечением сацитузумаба говитеканом [5]. Сацитузумаба говитекан был одобрен FDA в апреле 2021 г. после получения результатов исследования ASCENT, т.к. выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были выше в группе сацитузумаба говитекана по сравнению с химиотерапией у пациентов с метастатическим ТНРМЖ [62]. Рекомендуемая

доза сацитузумаба говитекана составляет 10 мг/кг 1 и 8 дни 21-дневного курса. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности [31]. На рисунке 1 представлена 1 и 2 линии терапии метастатического ТНPMЖ.

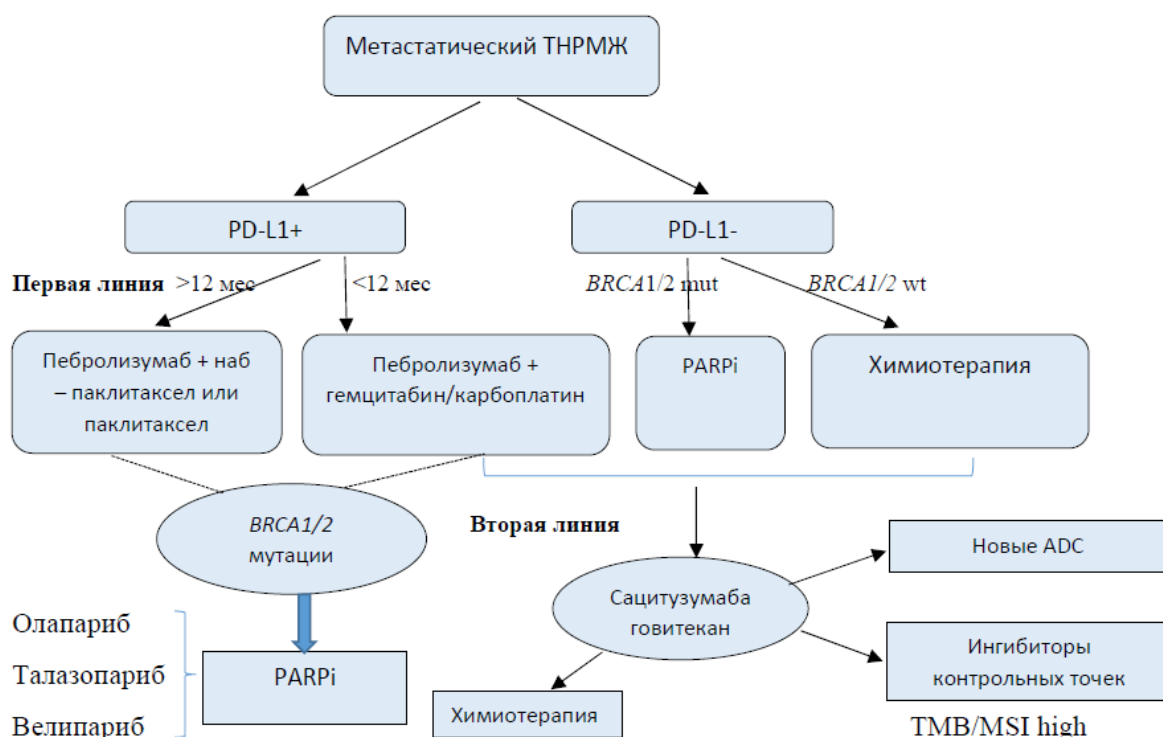


Рис. 1. Лечение ТНPMЖ. Как правило, лечение первой линии мТНPMЖ зависит от статуса PDL-1. Если подтвержден статус PD-L1 +, то пациенту назначают пембролизумаб вместе со вторым препаратом, схема лечения определяется продолжительностью перерыва (> или < 12 месяцев) после окончания адъювантной химиотерапии. Если статус подтвержден как PD-L1-, то пациента лечат химиотерапией, если мутация *BRCA1/2* не обнаружена. Ингибиторы PARPi можно использовать при обнаружении мутации *BRCA1/2* независимо от статуса PD-L1. Второй линией лечения является сацитузумаб говитекан или другие новые ADC или ингибиторы контрольных точек.

Сокращения: PARP = поли (АДФ-рибоза) полимеразы PD-L1 = лиганд программируемой смерти 1; TMB = мутационная нагрузка опухоли MSI = микросателлитная нестабильность.

1.2 Трастузумаба дерустекан (Энхерту®)

Препарат представляет собой специальным образом созданный и целенаправленно воздействующий на рецептор HER2 конъюгат моноклонального антитела и ингибитора топоизомеразы дерустекана. Не так давно была продемонстрирована его эффективность при раннем леченном метастатическом ТНPMЖ при низкой экспрессии HER2 (определяется, как 1+ или 2+ при иммуногистохимическом исследовании, при отрицательном результате теста гибридизации in situ) [43].

Одобрение Европейской комиссией было основано на результатах исследования III фазы DESTINY-Breast 04 (представлены в 2022 году на ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов и опубликовано в журнале The New England Journal of Medicine) [43]. В исследовании в группе трастузумаба дерустекана по сравнению с группой химиотерапии было показано снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 50% (HR 0,50; 95% CI 0,40-0,63; $p < 0,0001$) у пациентов с HER2-слабоположительным метастатическим PMЖ как с положительным, так и отрицательным

статусом гормональных рецепторов. Согласно независимой экспертной оценке у пациентов, получавших трастузумаба дерустекан, медиана ВВП составила 9,9 месяцев против 5,1 месяца по сравнению с группой химиотерапии. При применении трастузумаба дерустекана по сравнению с химиотерапией наблюдалось уменьшение риска смерти на 36% (HR 0,64; 95% CI 0,49-0,84; p=0,001), при этом медиана ОВ составила 23,4 месяца и 16,8 месяцев, соответственно. На основании результатов исследования DESTINY-Breast 04 трастузумаб дерустекан (5,4 мг/кг) зарегистрирован более чем в 30 странах для лечения взрослых пациентов с HER2 – слабоположительным (ИГХ 1+ или ИГХ 2+ / ISH - отрицательным) неоперабельным или метастатическим РМЖ, ранее получавших системную терапию при метастатической форме или при рецидиве заболевания во время или в течение 6-ти месяцев после завершения адъювантной химиотерапии.

2 Ингибиторы иммунных контрольных точек

Ингибиторы иммунных контрольных точек, таких как белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и его лиганд (PD-L1) стали новыми важными терапевтическими мишенями, которые модулируют активацию Т-клеток и подавляют рост опухоли [26]. Недавно было показано, что при ТНРМЖ может быть выявлена высокая экспрессия PD-L1 по сравнению с другими подтипами РМЖ, что связано с высокой нестабильностью генома и повышенной иммунной инфильтрацией [26,41]. Эти свойства делают пациентов с тройным негативным РМЖ кандидатами для иммунотерапии ингибиторами PD-L1, такими как атезолизумаб или пембролизумаб [26].

2.1 Атезолизумаб

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1 (IgG1). Его мишенью является лиганд белка запрограммированной гибели опухолевых клеток 1 (PD-L1); блокируется его связывание с рецепторами PD-1 или CD-80 на поверхности Т-клеток [26]. Поскольку связывание PD-L1 с PD-1 или CD-80 ингибирует активацию Т-лимфоцитов, эта блокада мешает уклоняться от распознавания иммунной системой, позволяя возникать Т-клеточным ответам, тем самым усиливая противоопухолевую активность [26]. Было проведено несколько исследований по оценке эффективности и безопасности атезолизумаба при лечении ТНРМЖ, что в конечном итоге привело к одобрению его использования при метастатическом ТНРМЖ в 2019 г. Это первый случай одобрения терапии ингибиторами иммунных контрольных точек при лечении РМЖ.

В исследовании Impassion 130 сравнивались результаты лечения по схеме атезолизумаб + наб-паклитаксел и плацебо + наб-паклитаксел у 902 пациентов с метастатическим ТНРМЖ, которые были стратифицированы в соответствии со статусом PD-L1. За период наблюдения 18,8 месяцев увеличение ОВ на 7,5 месяцев наблюдалось в популяции с экспрессией PD-L1 в группе с атезолизумабом и составила 25,4 месяца по сравнению с 17,9 месяцами в группе плацебо [53,56]. В этой же группе отмечена более длительная выживаемость без прогрессирования [53,56]. Ускоренное одобрение препарата Тецентрик® (Атезолизумаб) FDA было основано на результатах исследования Impassion 130.

Частота нежелательных побочных проявлений 3 или 4 степени, таких как нейтропения, фебрильная нейтропения и артериальная гипертензия, была выше в группе атезолизумаба по сравнению с группой плацебо (48,7% против 42,2%) [26,53,61]. Серьезные нежелательные явления также чаще отмечались в группе атезолизумаба (22,8% против 18,3%). Иммунно-ассоциированный гипотиреоз возникал с частотой 17,3% в группе атезолизумаба по сравнению с 4,3% в группе плацебо. В конечном итоге, было получено ускоренное одобрение FDA и Европейским Агентством по лекарственным средствам лечения по использованию схемы атезолизумаб + наб-паклитаксел у пациентов с метастатическим или местно-распространенным нерезектабельным ТНРМЖ с PD-L1 экспрессией [53].

В исследовании Impassion 031 оценивали эффективность и безопасность атезолизумаба в качестве неоадьювантной терапии по сравнению с плацебо в сочетании с наб-паклитакселом при ранней стадии ТНРМЖ. Это рандомизированное исследование продемонстрировало значительное улучшение частоты полного патоморфологического ответа в группе атезолизумаба + ХТ по сравнению с группой плацебо + ХТ, независимо от статуса PD-L1, стадии заболевания [42]. Это результат контрастирует с результатами исследования Impassion 130, в котором атезолизумаб был эффективен у пациентов с ТНРМЖ при наличии PD-L1 экспрессии. В этом исследовании также сообщалось о приемлемом профиле безопасности используемого режима химиотерапии.

В исследовании TRIPaPD-L1 изучается прогностическая ценность профилей экспрессии генов и их динамика в процессе терапии. Пациентам с ТНРМЖ ((n=258) проводилась химиотерапия по схеме наб-паклитаксел + карбоплатин с атезолизумабом или без него [8]. Секвенирование РНК было выполнено перед лечением и в первый день 2-го курса химиотерапии у 242 пациентов (93,8%) и у 161 пациента (62,4%), соответственно [8]. Исследование еще не завершено.

В марте 2019 г. FDA одобрило использование атезолизумаба в дополнение к наб-паклитакселу для лечения нерезектабельного местно-распространенного или метастатического ТНРМЖ с PD-L1 экспрессией.

2.2 Пembroлизумаб

Пembroлизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, что приводит к мощной противоопухолевой активности [60]. В сочетании с химиотерапией пembroлизумаб обладает более высокой противоопухолевой активностью, без повышения токсичности [2].

В исследовании Keynote-355 оценивали эффективность и безопасность пembroлизумаба в сочетании с химиотерапией по сравнению с комбинацией плацебо + химиотерапия в качестве терапии 1 линии у пациентов с нелеченым, нерезектабельным рецидивом или при метастазах ТНРМЖ [14]. Добавление пembroлизумаба к химиотерапии привело к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой пациентов, которым была проведена только химиотерапия: 9,7 месяцев против 5,6 месяцев, соответственно [14]. Большая эффективность была отмечена у пациентов с PD-L1 экспрессией. Комбинация пembroлизумаб + химиотерапия не увеличивала уровень токсичности, характерной для химиотерапии [14]. Иммуноопосредованные нежелательные явления чаще возникали у пациентов, получавших пembroлизумаб (5%). Результаты этого исследования были представлены после медианы наблюдения 44,1 месяца по состоянию на июнь 2021 г. [51,54]. Медиана ОВ в группе пembroлизумаба составила 23 месяца против 15,5 месяцев в группе только химиотерапии [51]. Это статистически значимое улучшение ОВ доказывает преимущество добавления пembroлизумаба в схему лечения пациентов с неоперабельным метастатическим ТНРМЖ при наличии PD-L1 экспрессии [51].

В исследовании Keynote-522 оценивались эффективность и безопасность химиотерапии в сочетании с пembroлизумабом у пациентов с ранними стадиями ТНРМЖ [55]. В этом исследовании процент пациентов, ответивших на лечение, был значительно выше в группе химиотерапия + пembroлизумаб (64,8%) по сравнению с группой химиотерапия + плацебо (51,2%) [55]. Было показано, что эффективность пembroлизумаба не зависит от статуса PD-L1 [55]. Соотношение рисков прогрессирования заболевания, местного или отдаленного, появление второй первичной опухоли или смертельного исхода выявлялось чаще в группе химиотерапия + плацебо, при этом отдаленное метастазирование являлось наиболее частым событием [55]. Риски безопасности были ожидаемыми в отношении профилей каждого режима [55]. Протокол лечения рассматривался FDA и Консультативным комитетом по онкологическим препаратам (ODAC), что отложило его ускоренное утверждение.

На заседании ODAC 27-29 апреля 2021 г. была представлена обновленная информация по одобрению ингибиторов контрольных точек [73]. Атезолизумаб в комбинации с наб- паклитакселом был одобрен для лечения местнораспространенного/метастатического ТНPMЖ, при наличии PD-L1 экспрессии [73]. Пембролизумаб был одобрен для лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы, а также для аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного соединения и гепатоцеллюлярного рака [73]. Пембролизумаб также был одобрен FDA для лечения ранней стадии ТНPMЖ у пациентов с высоким риском рецидива, при местно-распространенной или метастатической формах заболевания в комбинации с паклитакселом [45].

3 Ингибиторы полиизомеразы полиаденозинтрифосфатрибозы (АДФ) – PARP

PARP является белком репарации одноцепочечных разрывов ДНК (SSBs), который играет важную роль в инициации репарации SSB путем вырезания основания ДНК [23]. BRCA1/2 белки участвуют в репарации двухцепочечных разрывов ДНК (DSB) в процессе гомологичной рекомбинации [23]. Когда происходит блокада PARP, белки репарации одноцепочечных разрывов накапливаются в клетках, что приводит к появлению двухцепочечных разрывов ДНК. Клетки, в которых есть мутация *BRCA1/2*, в конечном итоге погибают, т.к. у них отсутствует способность к репарации двухцепочечных разрывов ДНК; этот процесс получил название синтетической летальности [23]. Именно поэтому ингибиторы PARP стали использовать в лечении пациентов с РМЖ при наличии *BRCA1/2* мутаций. FDA одобрило использование олапариба и талазопариба при метастатическом РМЖ и во многих исследованиях изучается потенциальная роль PARP при ТНPMЖ при наличии *BRCA1/2* мутаций.

3.1 Олапариб

PARP - ингибитор олапариб одобрен для лечения пациентов с рецидивирующим раком яичников, у которых есть *BRCA1/2* мутации [50,32]. В исследовании OlmpriAD оценивалась эффективность и безопасность олапариба по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с HER-2 отрицательным статусом и наличием *BRCA1/2* мутаций [50], 302 пациента были рандомизированы для получения олапариба (300 мг × 2 раза в день) или стандартной химиотерапии (капецитабин, эрибулин или винорелбин) [50]. Исследование достигло своей первичной конечной точки с достоверно большей медианой выживаемости без прогрессирования у пациентов, принимавших олапариб (7 месяцев) по сравнению с группой стандартного лечения (4,2 месяца) ($p < 0,001$) [50]. Общая выживаемость существенно не отличалась. ПР в группе олапариба составила 9%, в группе стандартной химиотерапии – 1,5% [50]. Также было отмечено, что при получении олапариба уровень прогрессирования заболевания был ниже на 42%. Что касается рисков безопасности, то побочные эффекты 3-й степени чаще были отмечены в группе стандартного лечения (50,5%) по сравнению с группой олапариба (36,6%) [50].

Недавно Tutt с соавторами оценили применение олапариба у пациентов с нематастатическим РМЖ при наличии *BRCA1/2* мутаций после проведенного системного и местного лечения. 1836 пациентов находились под наблюдением в течение 2,5 лет. 3-х-летняя БРВ в группе олапариба составила 85,9%, что достоверно выше, чем в группе плацебо – 77,1% ($p < 0,001$) [65]. FDA разрешило применять олапариб в адьювантном режиме при РМЖ с *BRCA1/2* мутациями, HER-2 – негативном раке при высоком риске развития рецидива 30 ноября 2021 г. Сводная информация и показания по применению олапариба при ТНPMЖ приведены в табл. 2.

Табл. 2. Недавно одобренные препараты при ТНPMЖ

Исследование	Препарат Дата	Критерии назначения	Дозы
--------------	------------------	---------------------	------

утверждения			
OlimpiAD [65]	Олапариб Ноябрь 2021	1. Пациенты с <i>BRCA1/2</i> mut, HER2 отр 2. РМЖ, ранее получавшие НАПХТ, АПХТ±ЛТ при неполном патоморфозе опухоли	300 мг ×2 раза в день в течение 1 года
KEYNOTE-522 [55]	Пембролизумаб + ХТ Июль 2021	1. Неметастатический ТНРМЖ 2. Опухоль 1-2 см ±мтс в 1-9 л/узлах или опухоль >2 см ± мтс в 1-9 л/узлах 3. Независимо от статуса PD-L1	200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день, 8 курсов + НАПХТ, затем 200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день 9 курсов после операции
IMMU-132-01 [6]	Сацитузумаба говитекан Апрель 2021	1. Метастатический ТНРМЖ 2. Без мтс в головной мозг 3. Рецидив заболевания после 2-х линий терапии	10 мг/кг 1 и 8 дни в/в капельно до прогрессирования и неприемлемой токсичности
Impassion 130 [53]	Атезолизумаб + наб-паклитаксел Апрель 2019	1. Метастатический ТНРМЖ 2. Отсутствие предшествующей терапии или ТТ метастатического заболевания 3. Допускаются ЛТ или НАПХТ в течение ≥ 12 месяцев	Атезолизумаб 840 мг в/в капельно 1 и 15 дни + 100 мг/м ² 1,8,15 дни наб-паклитаксела каждые 28 дней; 6 курсов или до прогрессирования заболевания

В исследовании EMBRACA III фазы оценивали эффективность и безопасность талазопариба по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы при наличии мутации *BRCA1/2* [36]. Пациенты (n=431) были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу талазопариба (1мг внутрь 1 раз в день) или в группу стандартной химиотерапии (капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорелбин), соответственно [36]. Первичной конечной точкой было определение ВБП, у пациентов из группы талазопариба она составила 8,6 месяцев, в группе стандартной химиотерапии – 5,6 месяцев [36]. При промежуточном анализе было отмечено, что у пациентов из группы талазопариба ОВ составила 22,3 месяца по сравнению с 19,5 месяцами – в группе стандартной химиотерапии [36]. Более того, у 5,5% пациентов, получавших талазопариб, отмечался полный ответ на лечение, тогда как в группе стандартного лечения такого не наблюдалось [36].

В исследованиях было показано, что пациенты с соматическими мутациями *BRCA1/2* также могут получить пользу от лечения ингибиторами PARP [63]. В исследовании TBCRC 048 Olaparib Expanded оценивалась эффективность назначения пациентам с герминальными или соматическими мутациями в генах гомологичной рекомбинации (не *BRCA1/2*) или при наличии у пациентов соматических мутаций *BRCA1/2* ингибитора PARP – олапариба [64]. Пациенты, включенные в это исследование, имели либо соматическую мутацию *BRCA1/2*, либо герминальную/соматическую мутацию в любом из следующих генов: *ATM, ATR, BARD1, BARD2, BLM, BRIP1, CHEK1, CHEK2, CDK12, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCF, MRE11A, NBN, PALB2, RAD50, RAD51C, RAD51D, NRN* [39,64]. 54 пациента были разделены на две

группы: пациенты с герминальными/соматическими мутациями в генах, связанных с гомологичной рекомбинацией, и пациенты с соматическими мутациями *BRCA1/2* [64]. В группе 1 объективный уровень ответа составил 33%, все ответы были зарегистрированы у пациенток с герминальной мутацией *PALB2* и соматической мутацией *BRCA1/2*, уровень ответа у данной категории больных составил 82% и 50% соответственно [64]. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 13,3 месяца (90%-ный ДИ, от 12 месяцев до недоступно/вычислимо [NA]) для носителей герминальной мутации *PALB2* и 6,3 месяца (90%-ный ДИ, от 4,4 месяца до NA) для носителей соматической мутации *BRCA1/2*. При наличии только мутаций *ATM* или *CHEK2* ответов не наблюдалось [64].

3.2. Велипариб

Также были проведены исследования с ингибитором PARP-велипарибом, который несколько отличается механизмом действия от олапариба [4]. Исследование SWOG1416 было проведено для сравнения результатов лечения у пациентов с различными геномными характеристиками опухоли, получавших цисплатин с или без велипариба [57]. В исследование были включены 335 пациентов с ТНРМЖ или метастатическим РМЖ при наличии *BRCA1/2* мутаций, которые были разделены на три группы: пациенты с герминальной мутацией *BRCA1/2*, пациенты с мутацией в генах, связанных с гомологичной рекомбинацией (не *BRCA1/2*) и пациенты с мутациями в других генах [57]. В группе пациентов с герминальной мутацией *BRCA1/2* между терапией велипарибом и плацебо не было отмечено статистически достоверных различий в выживаемости без прогрессирования, в группе с мутациями в генах гомологичной рекомбинации (не *BRCA1/2*) выживаемость без прогрессирования при лечении велипарибом составила 5,7 месяцев против 4,3 месяцев без него ($p=0,023$) [57]. Общая выживаемость и общая эффективность лечения в этой группе также были выше при лечении велипарибом. Для групп пациентов без *BRCA1/2* мутаций достоверных различий в выживаемости без прогрессирования не было получено [57]. Из побочных проявлений отмечено более частое возникновение нейтропении 3-4 степени при лечении велипарибом [57].

В рандомизированном исследовании III фазы BROCADE3 пациенты были разделены на две группы, в первой ($n=337$) проводилось лечение по схеме велипариб + паклитаксел + карбоплатин [25]. Медиана выживаемости в группе велипариба составила 14,5 месяцев, в группе плацебо – 12,6 месяцев. При включении велипариба в схему лечения выживаемость без прогрессирования достоверно улучшалась на 2-ой и 3-ий год динамического наблюдения [18]. Таким образом, пациенты с *BRCA1/2* мутациями получают наибольшую пользу от включения велипариба в платиносодержащие схемы лечения, и исследования в этом направлении продолжают [57].

4 Будущие направления

4.1 Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA)

Циркулирующая опухолевая ДНК высвобождается после гибели раковых клеток и представляет собой привлекательную мишень для оценки эффективности лечения и активности заболевания [69]. Данные недавнего мета-анализа показали, что обнаружение циркулирующей ДНК после лечения ранних форм РМЖ связано со значительным снижением безрецидивной выживаемости ($p<0,01$) [15]. Также в другом исследовании по ТНРМЖ оценивалось наличие циркулирующей ДНК у 33 пациентов с остаточной опухолью после проведения неoadъювантной химиотерапии [13]. У 4-х пациентов была выявлена циркулирующая ДНК, в последующем у всех этих пациентов был выявлен рецидив заболевания в течение 9 месяцев после операции. Еще у 10-ти пациентов в этом исследовании было отмечено прогрессирование заболевания (при этом циркулирующей ДНК у них выявлено не было), чувствительность метода составила 33%, расчетная специфичность 100%.

Большое рандомизированное исследование ZEST, NCT04915755 в настоящее время ведет набор пациентов. В исследование включаются пациенты с ТНРМЖ или *BRCA1/2*

мутациями после завершения стандартной неoadъювантной и адъювантной терапии. При обнаружении циркулирующей ДНК выполняется рандомизация либо на получение нирапариба (ингибитор PARP), либо плацебо. В случае положительного результата это исследование подтвердит не только прогностическую ценность циркулирующей ДНК, но также появится критерий для выделения группы пациентов, которым показана эскалация лечения. Это открытие действительно может изменить тактику терапии [19].

4.2 Новые таргетные и гормональные пути воздействия на опухоль

Продолжаются исследования для оценки роли таргетных методов лечения при ТНРМЖ. Рандомизированное исследование II фазы FAIRLANE оценивало проведение неoadъювантной терапии препаратом ипатасертиб (низкомолекулярный ингибитор АКТ, который является ключевым компонентом пути PI3K/АКТ) по сравнению с плацебо в сочетании с паклитакселом в течение 12 недель у пациентов с ТНРМЖ при размере первичной опухоли $\geq 1,5$ см. В общей популяции пациентов не было увеличения частоты pCR при добавлении ипатасертиба [46]. Однако в подгруппе, где были выявлены мутации *PIK3CA/АКТ/P TEN*, частота pCR составила 39% по сравнению с 9% в группе плацебо.

Другой потенциальной стратегией лечения является воздействие на рецепторы андрогена, их экспрессия выявляется у многих пациентов с ТНРМЖ, хотя данные по использованию энзалутамида или абиратерона крайне ограничены. Эти препараты изучались при метастатической форме заболевания [22]. В настоящее время клинические исследования продолжаются.

Заключение

В настоящее время терапия цитостатиками продолжает играть решающую роль в лечении ТНРМЖ. Однако тактика лечения данного вида рака продолжает совершенствоваться. Определение специфического молекулярного профиля опухоли, включает изучение PD-L1 экспрессии, андрогеновых рецепторов, что расширяет возможности лечения. В настоящее время ведется поиск новых биомаркеров, которые позволят определить новые терапевтические мишени или стать маркерами прогноза. Необходимо продолжить клинические исследования по оценке эффективности новых препаратов и актуальности определения целевых биомаркеров.

Вклад авторов. С.А. Большакова: сбор и анализ литературы, написание исходного текста, научное редактирование текста. Ю.М. Бычков: обсуждение и утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Это исследование не получило внешнего финансирования.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Данное обзорное исследование было основано на опубликованных работах и поэтому не требовало одобрения этического комитета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Abduljabbar R, Al-Kaabi MM, Negm OH, Jerjees D, Muftah AA, Mukherjee A, et al. Prognostic and biological significance of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in luminal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Apr;150(3):511-22. doi: 10.1007/s10549-015-3348-9.
2. Alva AS, Mangat PK, Garrett-Mayer E, Halabi S, Hansra D, Calfa CJ, et al. Pembrolizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden: Results

- From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *J Clin Oncol*. 2021 Aug 1;39(22):2443-2451. doi: 10.1200/JCO.20.02923.
3. Ancevski Hunter K, Socinski MA, Villaruz LC. PD-L1 Testing in Guiding Patient Selection for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer. *Mol Diagn Ther*. 2018 Feb;22(1):1-10. doi: 10.1007/s40291-017-0308-6.
 4. Antolín AA, Mestres J. Linking off-target kinase pharmacology to the differential cellular effects observed among PARP inhibitors. *Oncotarget*. 2014 May 30;5(10):3023-8. doi: 10.18632/oncotarget.1814.
 5. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
 6. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):741-751. doi: 10.1056/NEJMoa1814213.
 7. Bardia A, Tolaney SM, Punie K, Loirat D, Oliveira M, Kalinsky K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32(9):1148-1156. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.002.
 8. Bianchini G, Dugo M, Huang C, Egle D, Bermejo B, Seitz RS, et al. LBA12-Predictive Value of Gene-Expression Profiles (GEPs) and Their Dynamics during Therapy in the NeoTRIPaPDL1 Trial. [(accessed on 12 October 2021)]. Available online: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/predictive-value-of-gene-expression-profiles-geps-and-their-dynamics-during-therapy-in-the-neotripapdl1-trial>.
 9. Birgisdottir V, Stefansson OA, Bodvarsdottir SK, Hilmarsdottir H, Jonasson JG, Eyfjord JE. Epigenetic silencing and deletion of the BRCA1 gene in sporadic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2006;8(4):R38. doi: 10.1186/bcr1522.
 10. Biswas T, Efird JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017 Nov 20;8(68):112712-112719. doi: 10.18632/oncotarget.22521.
 11. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Apr 1;21(7):1688-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
 12. Chen H, Marsiglia WM, Cho MK, Huang Z, Deng J, Blais SP, et al. Elucidation of a four-site allosteric network in fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases. *Elife*. 2017 Feb 6;6:e21137. doi: 10.7554/eLife.21137.
 13. Chen YH, Hancock BA, Solzak JP, Brinza D, Scafe C, Miller KD, Radovich M. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA to predict recurrence in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Jul 3;3:24. doi: 10.1038/s41523-017-0028-4.
 14. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
 15. Cullinane C, Fleming C, O'Leary DP, Hassan F, Kelly L, O'Sullivan MJ, Corrigan MA, Redmond HP. Association of Circulating Tumor DNA With Disease-Free Survival in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2026921. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.26921.
 16. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.

17. Dieci MV, Del Mastro L, Cinquini M, Montemurro F, Biganzoli L, Cortesi L, et al. Inclusion of Platinum Agents in Neoadjuvant Chemotherapy Regimens for Triple-Negative Breast Cancer Patients: Development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) Recommendation by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 8;11(8):1137. doi: 10.3390/cancers11081137.
18. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1269-1282. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2.
19. Efficacy and Safety Comparison of Niraparib to Placebo in Participants with Human Epidermal Growth Factor 2 Negative (HER2-) Breast Cancer Susceptibility Gene Mutation (BRCAmut) or Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) with Molecular Disease—Full Text View—ClinicalTrials.gov. [(accessed on 9 May 2022)]; Available online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04915755>
20. Fenn KM, Kalinsky K. Sacituzumab govitecan: antibody-drug conjugate in triple-negative breast cancer and other solid tumors. *Drugs Today (Barc)*. 2019 Sep;55(9):575-585. doi: 10.1358/dot.2019.55.9.3039669.
21. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
22. Ge J, Zuo W, Chen Y, Shao Z, Yu K. The advance of adjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med*. 2021 Aug 27;19(2):187–201. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0752.
23. Geenen JJJ, Linn SC, Beijnen JH, Schellens JHM. PARP Inhibitors in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Apr;57(4):427-437. doi: 10.1007/s40262-017-0587-4.
24. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget*. 2015 Sep 8;6(26):22496-512. doi: 10.18632/oncotarget.4318. Erratum in: *Oncotarget*. 2020 Mar 10;11(10):942.
25. Han HS, Arun BK, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, Puhalla SL, et al. Veliparib monotherapy following carboplatin/paclitaxel plus veliparib combination therapy in patients with germline BRCA-associated advanced breast cancer: results of exploratory analyses from the phase III BROCADE3 trial. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):299-309. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.018.
26. Heimes AS, Schmidt M. Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Jan;28(1):1-5. doi: 10.1080/13543784.2019.1552255.
27. Huo X, Li J, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, Du F, Zhao J. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Jan 19;21(1):78. doi: 10.1186/s12885-021-07791-y.
28. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, Rugo HS, et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1902-9. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6660.
29. Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer. *Cancer Control*. 2010 Jul;17(3):173-6. doi: 10.1177/107327481001700305.
30. Jaafar R, Mnich K, Dolan S, Hillis J, Almanza A, Logue SE, Samali A, Gorman AM. RIP2 enhances cell survival by activation of NF- κ B in triple negative breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Feb 26;497(1):115-121. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.034.

31. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399.
32. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1579-1589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X.
33. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014.
34. Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. *J Pathol*. 2014 Jan;232(2):142-50. doi: 10.1002/path.4280.
35. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2638-45. doi: 10.1002/cncr.23930.
36. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
37. Liu YR, Jiang YZ, Xu XE, Yu KD, Jin X, Hu X, et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2016 Mar 15;18(1):33. doi: 10.1186/s13058-016-0690-8.
38. Loibl S, Sikov W, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al. Event-Free Survival (EFS), Overall Survival (OS), and Safety of Adding Veliparib (V) Plus Carboplatin (Cb) or Carboplatin Alone to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) after ≥ 4 Years of Follow-Up: BrighTNess, a Randomized Phase III Trial. [(accessed on 12 October 2021)]. Available online: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/event-free-survival-efs-overall-survival-os-and-safety-of-adding-veliparib-v-plus-carboplatin-cb-or-carboplatin-alone-to-neoadjuvant-chem>.
39. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. 2016 Feb;16(2):110-20. doi: 10.1038/nrc.2015.21.
40. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
41. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):994-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801.
42. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1090-1100. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X.
43. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.

44. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007 Aug 15;110(4):876-84. doi: 10.1002/cncr.22836.
45. News C.O. Keytruda Approved to Treat High-Risk, Early-Stage TNBC. [(accessed on 12 October 2021)]. Available online: <https://www.clinicaloncology.com/FDA-Watch/Article/08-21/Keytruda-Approved-to-Treat-High-Risk-Early-Stage-TNBC-/64351>.
46. Oliveira M, Saura C, Nuciforo P, Calvo I, Andersen J, Passos-Coelho JL, et al. FAIRLANE, a double-blind placebo-controlled randomized phase II trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for early triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1289-1297. doi: 10.1093/annonc/mdz177.
47. Pathak N, Sharma A, Elavarasi A, Sankar J, Deo SVS, Sharma DN, et al. Moment of truth-adding carboplatin to neoadjuvant/adjvant chemotherapy in triple negative breast cancer improves overall survival: An individual participant data and trial-level Meta-analysis. *Breast*. 2022 Aug;64:7-18. doi: 10.1016/j.breast.2022.04.006.
48. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1497-1508. doi: 10.1093/annonc/mdy127.
49. Roach C, Zhang N, Corigliano E, Jansson M, Toland G, Ponto G, et al. Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry Assay for Pembrolizumab Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016 Jul;24(6):392-7. doi: 10.1097/PAI.0000000000000408.
50. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1700.
51. Rugo HS, Cortés J, Cescon DW, Im S, Yusof M, Gallardo C, et al. LBA16-KEYNOTE-355: Final Results from a Randomized, Double-Blind Phase III Study of First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Placebo + Chemotherapy for Metastatic TNBC. [(accessed on 22 September 2021)]. Available online: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/keynote-355-final-results-from-a-randomized-double-blind-phase-iii-study-of-first-line-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-for>.
52. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2016 Oct;29(10):1165-72. doi: 10.1038/modpathol.2016.117.
53. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
54. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab+ chemotherapy vs. placebo+ chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann. Oncol*. 2021;32:1198-1200. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.014.
55. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
56. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):44-59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8.

57. Sharma P, Rodler E, Barlow WE, Gralow J, Huggins-Puhalla SL, Anders CK, et al. Results of a phase II randomized trial of cisplatin +/- veliparib in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) and/or germline BRCA-associated breast cancer (SWOG S1416) *J. Clin. Oncol.* 2020;38:1001. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1001.
58. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):13-21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
59. Sikov WM, Polley M-Y, Twohy E, Perou CM, Singh B, Berry DA, et al. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT)+/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC) *Am. Soc. Clin.Oncol.* 2019;37:591. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.591.
60. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1145-53. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725.
61. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
62. Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi VJ Jr, Vahdat LT, et al. First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2015 Sep 1;21(17):3870-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3321.
63. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):75-87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9.
64. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 20;38(36):4274-4282. doi: 10.1200/JCO.20.02151.
65. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
66. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
67. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
68. Wahba HA, El-Hadaad HA. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med.* 2015 Jun;12(2):106-16. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0030.
69. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer.* 2017 Apr;17(4):223-238. doi: 10.1038/nrc.2017.7.
70. Wang X, Wang SS, Huang H, Cai L, Zhao L, Peng RJ, et al. South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The

- SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Jan 5;325(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2020.23370. Erratum in: JAMA. 2022 May 17;327(19):1929.
71. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Breast Cancer Res. 2020 Jun 9;22(1):61. doi: 10.1186/s13058-020-01296-5.
72. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1812-21. doi: 10.1056/NEJMoa1002965.
73. Yu J. April 27–29, 2021: Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. [(accessed on 20 August 2021)]; Available online: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-27-29-2021-meeting-oncologic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-04272021-04292021>.
74. Zaman S, Jadid H, Denson AC, Gray JE. Targeting Trop-2 in solid tumors: future prospects. Onco Targets Ther. 2019 Mar 1;12:1781-1790. doi: 10.2147/OTT.S162447.
75. Byrski T, Dent R, Blecharz P, Foszczynska-Kloda M, Gronwald J, Huzarski T, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res. 2012 Jul 20;14(4):R110. doi: 10.1186/bcr3231.
-

Информация об авторах

Светлана Алексеевна Большакова – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2066-1557>

Юрий Маркович Бычков – доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-639X>

Information about the authors

Svetlana A. Bolshakova – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Treatment of Oncological Diseases, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2066-1557>

Yuri M. Bychkov – Doctor of Medical Sciences, Head of Chemotherapy Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-639X>