

*НИИ клинической онкологии  
им. Н.Н. Трапезникова  
ФГБУ «Национальный  
медицинский  
исследовательский центр  
онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России  
(Москва, Россия)*

# НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 2021 ГОДА

С.А. Тюляндин, М.Б. Стенина, М.А. Фролова

## THE MOST IMPORTANT RESULTS OF CLINICAL TRIALS FOR BREAST CANCER SYSTEMIC THERAPY IN 2021

*С.А. Тюляндин*

*Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник  
онкологического отделения лекарственных методов лечения  
(химиотерапевтического) № 2 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.  
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.*

*М.Б. Стенина*

*Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического  
отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1.*

*М.А. Фролова*

*Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического  
отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1.*

*S.A. Tjulandin*

*Doctor of Medicine, Professor, Major Research Assistant, Department of Chemotherapy № 2  
N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution  
«N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry  
of Health of the Russian Federation.  
115478, Moscow, Kasbirscoe shosse, 23.*

*M.B. Stenina*

*Doctor of Medicine, Leading Research Assistant, Department of Chemotherapy № 1.*

*M.A. Frolova*

*Doctor of Medicine, Leading Research Assistant, Department of Chemotherapy № 1.*

В данной статье рассмотрены наиболее значимые результаты последних исследований по изучению различных вопросов лекарственной терапии как раннего, так и метастатического рака молочной железы. Высокая эффективность ряда экспериментальных режимов и препаратов может послужить основой для их скорейшего внедрения в клиническую практику. С другой стороны, учитывая нескольких возможных вариантов лечения для одного показания, требуется поиск предиктивных маркеров, а также определение наиболее оптимальной последовательности стандартных и новых режимов терапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, иммунотерапия, гормонотерапия, химиотерапия, генетический тест, BRCA1/2 ассоциированный рак молочной железы.

This article discusses the most significant results of recent studies of various issues of systemic therapy for both early and metastatic breast cancer. The high efficacy of a number of experimental regimens and drugs can serve as the basis for their early introduction into clinical practice. On the other hand, given several possible treatment options in one setting, it is required to search for predictive biomarkers, as well as to determine the most optimal sequence of standard and new therapy regimens.

**Key words:** breast cancer, immunotherapy, endocrine therapy, chemotherapy, gene expression assay, BRCA1/2-associated breast cancer.

Прошедший год ознаменовался публикацией интересных исследований, результаты которых могут уже в ближайшее время изменить наши клинические рекомендации по лекарственной терапии больных раком молочной железы (РМЖ). В арсенале онкологов появятся как новые показания для ранее зарегистрированных препаратов, так и новые препараты, продемонстрировавшие свою эффективность на разных этапах лечения больных РМЖ. В данном обзоре мы рассмотрели результаты лишь некоторых крупных рандомизированных исследований, которые, на наш взгляд, имеют большое значение для клинической практики.

## Люминальный Her2-отрицательный рак

### *Исследование RxPONDER определяет показания к проведению адъювантной гормонотерапии у больных с N1*

Крупные многоцентровые исследования, проведенные в последние годы, пытались определить кандидатов, выигрывающих от добавления адъювантной химиотерапии (ХТ) к адъювантной гормонотерапии (ГТ) на основании клинических данных и генетических тестов. Ответ на этот вопрос представлялся особенно актуальным у больных с благоприятным прогнозом, в частности, с отсутствием метастазов в подмышечных лимфоузлах. В исследовании TAILOR, в которое включались больные с pN0, был использован генетический тест OncotypeDx, который в зависимости от результата оценки риска рецидива (менее 10, 11-25 и более 25 баллов) выделял группу благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза соответственно [1]. Всем больным с благоприятным прогнозом назначали только адъювантную ГТ, в то время как всем больным с неблагоприятным прогнозом в дополнение к адъювантной ГТ проводили ХТ. В группе промежуточного прогноза больные рандомизировались на две группы: 1) только адъювантной ГТ и 2) адъювантной ХТ ГТ. Исследование продемонстрировало, что у больных старше 50 лет с риском рецидива  $\leq 25$  баллов добавление ХТ к ГТ не улучшает отдаленные результаты. Больные моложе 50 лет с риском рецидива  $\leq 15$  баллов также не выигрывали от добавления ХТ. Выполнение теста OncotypeDX рекомендовано всеми международными клиническими рекомендациями для определения прогноза и выбора метода адъювантной терапии больных с pN0, что привело к существенному сокращению назначения ХТ в этой популяции больных. Наличие же подтвержденных метастазов в регионарных лимфоузлах автоматически перемещало пациентку в группу неблагоприятного прогноза с обязательным назначением адъювантной ХТ.

В этом году были опубликованы результаты исследования RxPONDER, целью которого была оценка возможности использования генного теста OncotypeDX для определения прогноза и выбора метода

адъювантной терапии (гормонотерапия vs химиогормонотерапия) у больных с наличием метастазов в подмышечных лимфоузлах [2]. В исследование включались больные гормонозависимым РМЖ с pN1 (1-3 метастатических лимфоузла) и оценкой риска рецидива по OncotypeDx  $\leq 25$  баллов. Для этого с помощью генной сигнатуры OncotypeDx риск рецидива был определен у 9383 пациенток, из них риск соответствовал  $>25$  баллам у существенного меньшинства больных (n=1035). 5083 больных с риском рецидива от 0 до 25 баллов были рандомизированы в группу ГТ или ХТ + ГТ (в качестве адъювантной ХТ использовались комбинации антрациклинов и таксанов). В группе постменопаузальных больных старше 50 лет не было отмечено статистически значимого улучшения отдаленных результатов при проведении адъювантной химиогормонотерапии в сравнении с ГТ (без ХТ): 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 91,3% и 91,9% соответственно. В группе пременопаузальных больных моложе 50 лет отмечен статистически значимый выигрыш при назначении химиогормонотерапии, что привело к небольшому увеличению показателя 5-летней БРВ с 89,0% до 93,9% (OR=0,60 p=0.002). Есть основания предполагать, что выигрыш у пременопаузальных больных, по крайней мере отчасти, обеспечен подавлением функции яичников на фоне проведения ХТ. Исследование RxPONDER показывает, что больные старше 50 лет с pN1 и риском рецидива по шкале OncotypeDx  $\leq 25$  баллов не нуждаются в проведении адъювантной ХТ. Таким образом, правило, согласно которому метастазы в регионарных лимфоузлах всегда ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и необходимостью проведения адъювантной ХТ, не действует у больных с N1 в постменопаузе.

Зная результат оценки риска рецидива с помощью OncotypeDX, мы можем безопасно отказаться у большинства больных в постменопаузе и у части больных в пременопаузе с гормоночувствительным РМЖ pT1-2N0-1 от проведения токсичной и неэффективной адъювантной ХТ, проводя только адъювантную ГТ. Результаты этого исследования касаются десятков тысяч больных в нашей стране, которым, согласно существующим рекомендациям, мы должны назначить и привычно назначаем ХТ. Но проблема нашей страны заключается в том, что у нас нет и, вероятно, в ближайшее время не будет доступа к выполнению генного теста OncotypeDx. Как же нам определить популяцию больных, которым показана только ГТ?

Отчасти ответ на этот вопрос дают работы наших коллег из Великобритании по изучению влияния короткого (2-3 нед.) предоперационного «тестового» курса приема ингибиторов ароматазы на величину Ki67 у постменопаузальных больных (старше 50 лет) с наличием рецепторов стероидных гормонов. В исследовании ROETIC было показано, что значение Ki67 после проведения этой своеобразной гормональной

биологической пробы в большей степени оценивает прогноз больных по сравнению с исходным значением этого показателя в материале биопсии первичной опухоли [3]. На основании оценки динамики Ki67 в биопсии, при постановке диагноза, и в удаленном материале, после «тестового» курса гормонотерапии, авторы исследования разделили всех больных на три группы: 1) низкий-низкий Ki67 (величина Ki67 в биопсийном и послеоперационном материале была менее 10%), 2) высокий-низкий Ki67 (величина Ki67 в биопсийном материале была >10% и стала <10% в послеоперационном материале) и 3) высокий-высокий Ki67 (значение Ki67 было и осталось >10%). Сценарий «низкий-высокий» был отмечен лишь у единичных больных, и эти пациенты были исключены из анализа. При сроке наблюдения более 5 лет риск рецидива составил 4,3%, 8,4% и 21,5% соответственно в группах 1, 2 и 3 (рис. 1). У 73% больных с изначально высоким Ki67 зарегистрировано снижение этого показателя до уровня <10% после проведения короткого «тестового» курса ГТ. В этом исследовании только 26% пациентов получали адъювантную ХТ согласно стандартной практике, эти больные в основном были в группе «высокий-высокий» Ki67. На основании этих данных можно считать, что исследование ROETIC определило популяцию пациенток с низким значением Ki67 в послеоперационном материале («низкий-низкий», «высокий-низкий»), которые имеют низкий риск прогрессирования при проведении только адъювантной ГТ, в то время как пациентки с высоким Ki67 после короткого курса ГТ имеют высокий шанс прогрессирования и нуждаются в комбинированной адъювантной терапии (гормонотерапия, таргетная терапия). В отсутствие доступных генетических тестов результат короткого предоперационного курса ГТ может оказать помощь в выборе адъювантной терапии у постмено-

паузальных больных, значительно сократив назначение малоэффективной и токсичной адъювантной ХТ. Стоит отметить, что в отличие от генетических сигнатур, оценивающих риск рецидива болезни, «тестовый» курс ГТ скорее отражает потенциальную чувствительность к ГТ, т.е. является предиктивным.

#### **Исследование MonarchE определяет значение абемациклиба в адъювантной терапии больным РМЖ с высоким риском рецидива**

Комбинация ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK 4/6) с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом существенно улучшила отдаленные результаты лечения больных метастатическим гормоночувствительным РМЖ в постменопаузе. К сожалению, первые попытки назначения палбоциклиба в добавление к адъювантной ГТ в исследованиях PALLAS и Penelope-B не привел к улучшению отдаленных результатов [4, 5]. Тем неожиданной стали результаты исследования MonarchE по изучению комбинации другого iCDK 4/6 абемациклиба в комбинации с ГТ (тамоксифен или ингибиторы ароматазы ± овариальная супрессия) в качестве адъювантной терапии [6]. В исследование включались больные с высоким риском рецидива, который определялся как 4 и более метастатических подмышечных лимфоузлов или 1–3 пораженных подмышечных лимфоузла в сочетании с одним из следующих признаков: T3, G3, Ki67 ≥ 20%. Абемациклиб назначали в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 2 лет, гормонотерапию продолжали не менее 5 лет. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость без инвазивного РМЖ (ибРВ) в общей популяции и у больных с высоким Ki67%.

В исследование были включены 5637 больных с медианой возраста 51 год, из них в пременопаузе находилось 43% больных; подавляющее большинство

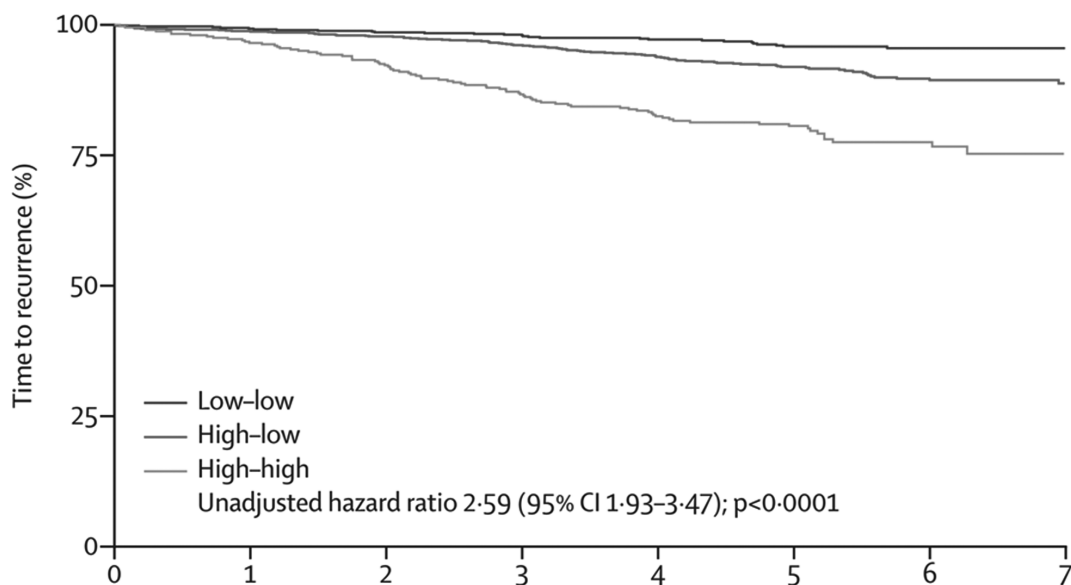


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от динамики Ki67 в процессе короткого предоперационного курса ГТ у больных ранним гормонозависимым РМЖ [3]

больных (95%) получили нео- или адьювантную ХТ, 4 и более пораженных подмышечных лимфоузлов имели 60% больных, G3 имелась у 38% больных, Ki67%  $\geq 20\%$  – у 44% больных. При медиане времени наблюдения 27 мес. добавление абемациклиба в общей популяции больных привело к статистически значимому снижению относительного риска инвазивного рецидива на 29% (OR=0,71 p<0,001), что соответствует абсолютному увеличению 2 летней иБРВ с 89,3% до 92,3%. При этом было отмечено увеличение выигрыша от добавления абемациклиба по мере увеличения периода наблюдения: снижение относительного риска инвазивного прогрессирования в течение первого года составило 20%, в течение второго года – 32%, а для больных, которые наблюдаются 3 и более лет, – 40%. В популяции больных с высоким Ki67 добавление абемациклиба статистически значимо уменьшило относительный риск развития инвазивного прогрессирования на 31% (OR=0,69 p=0,011), что привело к увеличению 2-летнего показателя иБРВ с 87,1% до 91,6%.

Добавление абемациклиба сопровождалось повышением частоты побочных эффектов 3–4 степени с 16% до 50% и серьезных побочных эффектов с 9% до 15%. Наиболее частыми осложнениями при приеме абемациклиба были диарея, нейтропения, слабость. Лечение было досрочно прервано в связи с токсичностью у 6,5% больных в группе абемациклиба и у 1,1% больных в контрольной группе.

Авторы делают вывод о том, что добавление абемациклиба в течение первых двух лет адьювантной ГТ существенно снижает риск прогрессирования у больных гормонопозитивным HER2-негативным РМЖ высокого риска. Этот выигрыш при умеренной токсичности особенно выражен у больных с высоким Ki67, что послужило основанием для FDA зарегистрировать применение комбинации абемациклиба и ГТ с адьювантной целью у больных с метастазами в подмышечных лимфоузлах и показателем Ki67 20% и более. В России абемациклиб зарегистрирован в качестве адьювантной терапии в комбинации с ГТ у больных гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ с метастазами в регионарных лимфоузлах и высоким риском прогрессирования (без расшифровки последнего).

Позитивные результаты исследования MonarchE поднимают несколько важных вопросов. Почему исследование с абемациклибом демонстрирует улучшение отдаленных результатов, в то время как два подобных исследования с палбоциклибом PALLAAS и PENELOPE-B оказались негативными? Можно предположить, что в исследовании MonarchE включались больные с более высоким риском прогрессирования, чем в исследовании PALLAS, что упростило доказательство пользы от добавления абемациклиба. Возможно, постоянный прием абемациклиба в отличие от прерывистого приема палбоциклиба (3 недели приема,

неделя перерыва) и некоторые различия в механизме действия этих препаратов сыграли положительную роль. Нельзя исключить и влияние побочных эффектов: сравнительно высокая токсичность палбоциклиба, потребовавшая досрочного прекращения приема препарата у 44% больных в сравнении с 17% при приеме абемациклиба, не позволила продемонстрировать возможный позитивный эффект от добавления препарата. Потребуется детальный сравнительный анализ проведенных исследований с изучением биомаркеров, чтобы попытаться сформулировать ответ на эти вопросы.

Короткий период наблюдения в исследовании MonarchE не позволяет ответить на второй важнейший вопрос: приводит ли добавление абемациклиба к излечению большего числа больных (а именно это является задачей адьювантной терапии) или просто откладывает развитие рецидива болезни на определенный, пусть и значительный срок. В исследовании PENELOPE-B включали больных с резидуальной опухолью после неоадьювантной терапии, и назначение палбоциклиба привело к улучшению показателей 2-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с контрольной группой. Однако к 4 годам наблюдения эта разница исчезла. Требуется гораздо большее время наблюдения, чтобы ответить на вопрос о преимуществах в общей выживаемости при добавлении абемациклиба, особенно с учетом высокой частоты позднего прогрессирования у больных гормоночувствительным РМЖ.

С учетом токсичности iCDK 4/6 и их высокой стоимости важной задачей представляется определение оптимальной продолжительности адьювантной терапии этими препаратами. Возможно, изучение динамики циркулирующей опухолевой ДНК на фоне адьювантной терапии сумеет прояснить этот вопрос.

#### ***Исследование Monaleesa 2 подводит итоги применения комбинации iCDK4/6 рибоциклиба и ингибитора ароматазы летрозолола в первой линии ГТ***

В последние годы iCDK 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы стали стандартной системной терапией первой линии у больных метастатическим гормонозависимым РМЖ в постменопаузе. Это произошло на основании убедительных данных об увеличении медианы времени до прогрессирования (ВДП), полученных в крупных рандомизированных исследованиях (табл. 1). Однако до недавнего времени не было сведений о том, дает ли более длительный контроль заболевания в первой линии выигрыш в общей выживаемости [7-9]. На конгрессе ESMO 2021 г. были доложены отдаленные результаты исследования Monaleesa 2, в котором комбинация рибоциклиба и летрозолола сравнивалась с монотерапией летрозололом в качестве системной терапии первой линии [7, 10]. В исследовании включались больные метастатическим гормонозависимым HER2-негативным РМЖ в

Таблица 1.

**Результата рандомизированных исследований по изучению iCDK4/6  
в первой линии гормонотерапии**

	MONALEESA-2		PALOMA-2		MONARCH-3	
	Рибоциклиб + летрозол	Летрозол	Палбоциклиб + летрозол	Летрозол	Абемаци- клиб + НСИА	НСИА
Количество больных	334	334	444	222	328	165
ВДП, медиана, мес.	25,3	16,0	27,6	14,5	28,2	14,8
ОР прогрессирования (95% ДИ)	0,57 (0,46–0,70)		0,56 (0,46–0,69)		0,53 (0,42–0,67)	
ПЖ, медиана, мес.	63,9	51,4	не сообщено		не сообщено	
ОР смерти (95% ДИ)	0,76 (0,63–0,93)		–		–	

ВДП – время до прогрессирования, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ПЖ – продолжительность жизни, НСИА – нестероидные ингибиторы ароматазы (летрозол или анастрозол)

постменопаузе, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу метастатической болезни, разрешалось включение больных после нео- и/или адъювантной ХТ и ГТ, если интервал между окончанием ГТ и развитием прогрессирования составлял более 1 года. Основным критерием эффективности была БРВ.

В исследование были включены 668 больных, которые были рандомизированы на две группы: 1) летрозол 2,5 мг/сут. (+ плацебо) или 2) летрозол 2,5 мг/сут. + рибоциклиб 600 мг/сут. ежедневно в 1–21-й дни, 7 дней перерыв. Лечение проводили до признаков прогрессирования, непереносимой токсичности или отказа больной от продолжения лечения. Добавление рибоциклиба привело к увеличению медианы ВДП с 16,0 до 25,3 мес., что соответствует статистически значимому снижению относительного риска прогрессирования на 43% (ОР=0,57  $p<0,001$ ). При подгрупповом анализе выигрыш от добавления рибоциклиба наблюдался во всех проанализированных подгруппах. Частота объективного эффекта составила 43% в группе рибоциклиба в сравнении с 29% в группе плацебо.

Наиболее частым осложнением 3–4 степени в группе рибоциклиба была нейтропения (62%). Назначение рибоциклиба часто сочеталось с осложнениями 1-2 и редко 3 степени: тошнота (53%), слабость (41%), диарея (38%), рвота (33%). Редукция дозы рибоциклиба и увеличение интервалов между курсами потребовались 58% и 72% больных соответственно. На основании полученных данных рибоциклиб был зарегистрирован и рекомендован профессиональными сообществами для совместного применения с ингибиторами ароматазы при проведении первой линии системной терапии при диссеминации процесса.

На конгрессе ESMO 2021 г. были сообщены результаты по общей выживаемости в исследовании Monaleesa 2. При медиане времени наблюдения более

7 лет медианы продолжительности жизни в группе рибоциклиба и летрозола составили 63,9 мес. и 51,4 мес., что соответствует статистически значимому снижению относительного риска смерти на 24% (ОР=0,76;  $p=0,004$ ). Выигрыш, полученный от добавления рибоциклиба в первой линии, имеет долгоиграющий позитивный эффект на общую выживаемость: выигрыш в 4-летней общей выживаемости составлял 5,7%, а в 6-летней – 12,2%. При дальнейшем наблюдении не отмечено развития какой-либо отдаленной токсичности. На сегодняшний день это первое сообщение об увеличении ОВ при добавлении iCDK4/6 к ИА в первой линии терапии метастатического гормонозависимого РМЖ, что убедительно говорит о предпочтительности назначения комбинации iCDK4/6 с ИА у данной категории больных.

### HER2-положительный рак

*Исследование Destiny-Breast03 сравнивает эффективность TDM1 и трастузумаба дерукстекана в качестве второй линии терапии метастатической болезни*

Сенсацией прошлого года были предварительные результаты исследования Destiny-Breast03, целью которого была оценка эффективности и токсичности трастузумаба эмтанзина (T-DM1) и трастузумаба дерукстекана (T-DXd) в качестве второй линии системной терапии у больных HER2-положительным метастатическим РМЖ [11]. Оба препарата относятся к конъюгатам моноклонального антитела и цитостатика – новому классу противоопухолевых средств, в которых к моноклональному антителу, в задачу которого входит доставка цитостатика к опухолевой клетке с наличием HER2 рецептора, присоединяется антитрубочковый препарат эмтанзин (в случае T-DM1) или ингибитор топоизомеразы I (в случае T-DXd). T-DM1 является стандартной терапией при

прогрессировании после трастузумаба и пертузумаба и в исследовании Emilia обеспечил медиану ВДП 9,6 мес. у этой категории больных [12]. При использовании T-DXd в исследовании Destiny-Breast01 в качестве третьей линии терапии у больных с резистентностью к T-DM1 медиана ВДП составила беспрецедентные 19,4 мес. [13]. Кроме того имеющиеся фармакологические особенности нового препарата позволяют предполагать большую противоопухолевую эффективность T-DXd по сравнению с T-DM1. В T-DXd к молекуле трастузумаба удалось присоединить 8 молекул цитостатика, в то время как в T-DM1 – только 3–4. В T-DXd дерукстекан присоединен к трастузумабу с помощью пептидных мостиков, которые легко разрушаются пептидазами, высвобождая цитостатик для реализации противоопухолевого эффекта.

Все это послужило основанием для сравнения двух препаратов в качестве второй линии системной терапии у больных с прогрессированием метастатического процесса после ХТ таксанами с добавлением трастузумаба и пертузумаба. Рандомизация с учетом стратификационных факторов проводилась в соотношении 1:1 в группу T-DXd (5,4 мг/кг в/в каждые 3 нед.) или в группу T-DM1 (3,6 мг/кг в/в каждые 3 нед.), лечение продолжалось до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности было ВДП. В исследование были включены 524 больных, 100% которых ранее получили трастузумаб, 60% – пертузумаб и 16% – тирозинкиназные ингибиторы. При медиане времени наблюдения 15 мес. медиана ВДП в группе T-DM1 составила 6,8 мес. и не была достигнута в группе T-DXd, что соответствует статистически значимому снижению относительного риска прогрессирования на 72% (OR=0,28;  $p<0,0001$ ). Одногодичная выживаемость составила 34,1% и 75,8% соответственно. Выигрыш при использовании T-DXd отмечен во всех проанализированных подгруппах, включая рецепторный статус, предшествующее лечение пертузумабом, наличие висцеральных метастазов (ВДП 5,7 и 22,4 мес.) и метастазов в ЦНС (5,7 и 15,0 мес.), количество проведенных ранее линий терапии. Первый промежуточный анализ общей выживаемости демонстрирует уверенный тренд к увеличению продолжительности жизни в группе T-DXd со снижением относительного риска смерти на 44% (OR=0,56) при одногодичной выживаемости 94,1% и 85,9% в группе T-DXd и T-DM1 соответственно. Частота объективного эффекта составила 79,7% и 34,2%, в т.ч. полных регрессий – 16,1% и 8,7% соответственно.

Частота серьезных побочных эффектов 3-4 степени составила 45,1% и 39,8% в группе T-DXd и T-DM1, лечение было прекращено по причине токсичности у 12,8% и 5,0% больных соответственно. Основным потенциально опасным осложнением T-DXd является развитие интерстициальной болезни легких, которое наблюдалось у 13,6% больных в исследовании Destiny-

Breast 01. В данном исследовании частота пневмонитов составила 10,5%, в основном – 1-2 степени, что свидетельствует об эффективности рекомендаций по ранней диагностике и лечению данного осложнения, в т.ч. путем своевременной редукции дозы T-DXd. Ни один пациент, включенный в исследование, не умер от побочных эффектов лечения.

Предварительные данные оставляют открытыми ряд вопросов: в какой степени существенный выигрыш ВДП будет транслироваться в увеличение общей выживаемости, какое лечение получали в дальнейшем больные с прогрессией в группе T-DXd и какова была его эффективность, сколько больных в группе T-DM1 при прогрессии получали T-DXd и какова их продолжительность жизни? Если T-DM1 уходит из второй линии, то будет ли он эффективен у больных с прогрессированием на T-DXd? Возможно, на часть вопросов мы получим ответ при дальнейшем анализе исследования, для ответа на оставшиеся вопросы может потребоваться проведение дополнительных исследований.

Сегодня можно говорить о том, что предварительные данные убедительно свидетельствуют о преимуществе назначения T-DXd во второй линии терапии, т.е. перед T-DM1 у больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы с резистентностью к трастузумабу. Этот вывод базируется на существенном снижении относительного риска прогрессирования, высокой частоте объективных эффектов, включая полные регрессии, выигрыше во всех проанализированных подгруппах пациентов, в том числе и с наличием метастатического поражения ЦНС, приемлемой и управляемой общей токсичности, в т.ч. с возможностью снижения частоты пневмонитов при соблюдении рекомендаций по симптоматической терапии. Исходя из представления о предпочтительности использования более эффективной терапии на более ранних этапах лечения, T-DXd может быть рассмотрен в качестве нового стандарта второй линии терапии в случае резистентности к трастузумабу, независимо от предшествующего назначения пертузумаба.

#### ***Исследование SYSUCC-002 сравнивает эффективность гормонотерапии и химиотерапии в сочетании с анти-HER2 терапией у больных гормоночувствительным РМЖ***

Наличие экспрессии HER2 исторически ассоциировалось с агрессивным течением заболевания, что обосновывало при метастатическом процессе назначение ХТ в сочетании с анти-HER2 терапией. Но является ли это оправданным для популяции больных с одновременным наличием в опухоли рецепторов стероидных гормонов и HER2? Этому вопросу было посвящено рандомизированное исследование III фазы SYSUCC-002, проведенное в Китае [14]. Больным с метастатическим процессом, ранее не получавшим

терапии по поводу диссеминации, в первой линии на фоне анти-HER2 терапии назначали ХТ (таксаны, капецитабин или винорелбин) или ГТ (тамоксифен или ингибиторы ароматазы в сочетании или без овариальной супрессии). Стратификация проводилась в зависимости от течения заболевания (прогрессирование после лечения по поводу операбельного процесса или первично метастатический процесс) и наличия в анамнезе адьювантной ГТ. Основным критерием эффективности была медиана ВДП. По своему дизайну исследование предполагало доказательство не меньшей эффективности ГТ (non-inferiority), для чего различия медиан ВДП при назначении ГТ и ХТ (+ анти-HER2 терапия) не должны были превышать 2,5 мес. (ОР=1,35).

В исследование были включены 392 больных с медианой возраста 50 лет, впервые выявленная опухоль была у 28% больных, сохранная функция яичников – у 31% больных, висцеральные метастазы имелись у 59% больных, адьювантную ГТ получали 72% больных, антрациклины и таксаны адьювантно получали 55% больных, анти-HER2 терапию – 23% больных. При медиане времени наблюдения 30 мес. медиана ВДП в группе ГТ составила 19,2 мес., а в группе ХТ – 14,8 мес., ОР составило 0,88, что существенно меньше предполагаемой верхней границы в 1,35. Это свидетельствует о том, что ГТ в данном исследовании не уступает по эффективности ХТ. Медианы общей продолжительности жизни составили 33,9 мес. и 32,5 мес. (ОР=0,82). Объективный эффект чаще наблюдали в группе химиотерапии: 42,9% и 37,2% (p=0,257). При подгрупповом анализе у больных, ранее получавших адьювантную ГТ и имевших «светлый» промежуток между ее окончанием и появлением метастазов более 24 мес., имелась тенденция к увеличению медианы ВДП при ГТ. И, наоборот, при «светлом» промежутке менее 24 мес. ХТ ассоциировалась с более продолжительной медианой ВДП. Проведение ХТ сопровождалось более частым развитием побочных эффектов 3-4 степени в сравнении с ГТ: 51,0% и 3,1% соответственно.

Это первое рандомизированное исследование, которое сравнивало комбинацию трастузумаба и ГТ с комбинацией трастузумаба и ХТ в первой линии терапии метастатического HER2-положительного РМЖ. Проведение ГТ не уступает по эффективности ХТ при лучшей переносимости. Возможно, больные с коротким интервалом (менее 24 мес.) после окончания адьювантной терапии и развитием метастатического процесса будут выигрывать от назначения ХТ в связи с относительной резистентностью к ГТ. Сегодня рекомендуемым режимом первой линии системной терапии HER2-положительного РМЖ является ХТ доцетакселом в комбинации с двойной блокадой трастузумабом и пертузумабом. Возможно комбинация ГТ и двойной блокады не будет проигрывать в результатах сегодняшнему стандарту, но это потребует дополнительных исследований.

## Тройной негативный рак

### *Исследование KEYNOTE 522: комбинация ингибитора PD-1 и химиотерапии в качестве предоперационной терапии*

Иммунотерапия с применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа используется для лечения больных метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) с повышенной экспрессией PD-L1 и претендует на место в терапии раннего рака. Опухоли с тройным негативным фенотипом отличаются высокой степенью инфильтрации стромы TILs и экспрессией PD-L1 опухолевыми и иммунными клетками. Наличие TILs в опухоли является предиктивным маркером высокой эффективности неoadьювантной терапии. Все это являлось предпосылками использования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа для снятия блокады противоопухолевой активности иммунных клеток фактором естественной смерти лимфоцитов PD-1. В исследовании KEYNOTE 522 показана эффективность предоперационной химиоиммунотерапии у больных локализованным ТНРМЖ [15]. В это исследование включались больные ТНРМЖ II-III стадиями независимо от экспрессии PD-L1. Все больные получали ХТ паклитакселом 80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 12 введений совместно с карбоплатином АUC5 каждые 3 недели 4 курса с последующим назначением доксорубицина 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфана 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели 4 курса. Все больные были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения вместе с ХТ пембролизумаба в дозе 200 мг в/в каждые 3 недели или плацебо. После окончания неoadьювантной терапии выполнялось оперативное лечение, лучевая терапия по показаниям и продолжалось адьювантное введение пембролизумаба или плацебо каждые 3 недели 9 курсов. Адьювантная терапия капецитабином у больных с резидуальной опухолью не допускалась. Основным критерием эффективности была частота полных морфологических ответов (ypT0/Tis ypN0) и безрецидивная выживаемость. В исследование были включены 1174 больных с медианой возраста 49 лет, из них 56% больных были в пременопаузе, у 75% больных была стадия II, у 52% больных имелось поражение подмышечных лимфоузлов (N+), позитивная экспрессия PD-L1 в опухоли была выявлена у 83%. Частота полного морфологического ответа составила 64,8% и 51,2% в пользу группы с пембролизумабом. Увеличение частоты полных патоморфозов при добавлении пембролизумаба не зависело от экспрессии PD-L1 и в равной степени наблюдалась как в группе PD-L1-позитивных (с 54,9% до 68,9%), так и в группе PD-L1-негативных (с 30,3% до 45,3%). Позднее были представлены результаты 3-летнего наблюдения, при котором БРВ составила 84,3% в группе пембролизумаба и 76,2% – в группе плацебо, что соответствует статистически значимому снижению относительного

Таблица 2.

**3-летняя безрецидивная (БРВ) и общая выживаемости (ОВ) в исследовании KEYNOTE 522**

	Пембролизумаб + химиотерапия	Плацебо + химиотерапия	ОР (95% ДИ)
БРВ (вся группа)	84,3%	76,2%	0,53 (0,49–0,82)
БРВ в группе PD-L1+	85,3%	78,5%	0,61 (0,45–0,82)
БРВ в группе PD-L1-	80,5%	63,8%	0,48 (0,28–0,85)
ОВ	89,8%	85,9%	0,72 (0,51–1,02)

риска прогрессирования на 37% [16]. Отмечено, что 3-летняя БРВ не зависела от экспрессии PD-L1 и была улучшена при добавлении пембролизумаба как в группе полного патоморфоза (с 92,5% до 94,4%), так и при наличии остаточной опухоли (с 56,8% до 67,4%).

Добавление пембролизумаба привело к незначительному увеличению частоты и выраженности побочных эффектов 3–4 степени (с 72,2% до 76,8%), в основном обусловленных ХТ. Одновременно в группе пембролизумаба у 20% больных отмечены иммуноопосредованные реакции, из которых у 10,2% пациентов они достигали 3–4 степени выраженности. Наиболее частыми осложнениями были гипо- и гипертиреозидизм, кожные реакции и адреналовая недостаточность. Отмена хотя бы одного препарата вследствие токсичности при проведении неoadъювантной фазы потребовалась у 23% и 12% в группе пембролизумаба и плацебо соответственно. В основном проявления токсичности были зарегистрированы на предоперационном этапе лечения. За все время наблюдения в группе пембролизумаба умерли от осложнений на фоне терапии 3 (0,4%) пациента в группе пембролизумаба и 1 (0,3%) пациент – в группе плацебо.

Авторы делают вывод о целесообразности совместного применения пембролизумаба и ХТ на этапе неoadъювантной терапии у больных ТНРМЖ независимо от экспрессии PD-L1, что существенно увеличивает частоту полных морфологических регрессий и снижает риск последующего прогрессирования. У больных с резидуальной опухолью продолжение введения пембролизумаба снижает риск дальнейшего прогрессирования. Требуется поиск предиктивных биомаркеров, способных определить популяцию пациентов, имеющих наибольший выигрыш от назначения пембролизумаба.

**Исследование KEYNOTE-355: интегрируем пембролизумаб в схемы терапии первой линии лечения метастатических больных**

У больных метастатическим ТНРМЖ также изучалась целесообразность назначения комбинации ХТ и иммунотерапии в качестве первой линии лечения. В рандомизированном исследовании KEYNOTE-355 оценена эффективность и токсичность совместного использования пембролизумаба и ХТ в сравнении с ХТ (без пембролизумаба) у больных метастатиче-

ским ТНРМЖ [17]. В исследование включались как больных с впервые выявленным ТНРМЖ, ранее не получавшие лечения, так и больные, получавшие ранее первичное лечение по поводу I–III стадий РМЖ (хирургическое + нео-/адъювантная ХТ). В последнем случае между операцией или последней дозой адъювантной ХТ и прогрессированием должно было пройти не менее 6 мес. Все больные получали один из трех вариантов ХТ по выбору врача: паклитаксел 90 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней или наб-паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней или комбинацию гемцитабина 1000 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина АUC2 в 1 и 8-й дни каждые 21 день. Больные были рандомизированы в группы пембролизумаба или плацебо в соотношении 2:1. Стратификация проводилась в зависимости от выбора режима ХТ (таксаны vs комбинации), наличия (CPS>1) или отсутствия экспрессии PD-L1, предшествовавшей нео-/адъювантной ХТ. Конечной точкой исследования была медиана ВДП в группе больных с высокой экспрессией PD-L1 (CPS>10), у больных с позитивной экспрессией (CPS>1) и во всей группе больными, включенных в исследование.

В исследование были включены 847 больных с медианой возраста 53 года, из них постменопауза наблюдалась у 68% больных, впервые выявленный метастатический рак имелся у 30% больных, экспрессия PD-L1 (CPS>1) была выявлена у 75% пациентов, из них CPS>10 – у 38% больных. Комбинация карбоплатина и гемцитабина была назначена 55% больным, таксаны – 45% больных. Первый промежуточный анализ показал, что комбинация пембролизумаба с ХТ в сравнении с ХТ (без пембролизумаба) статистически значимо увеличила медиану ВДП с 5,6 до 9,7 мес. в группе высокой экспрессии PD-L1, существенно снизив относительный риск прогрессирования на 35% (ОР=0,65 p=0,0012). При анализе результатов лечения больных с CPS>1 и всех включенных больных не было получено данных об увеличении медианы ВДП. При анализе общей выживаемости, которая была вторичной конечной точкой в данном исследовании, существенный выигрыш был обнаружен только у больных с высокой экспрессией PD-L1 (16,1 и 23,0 мес. соответственно); относительный риск смерти снизился на 27% (ОР=0,73 p=0,0093) [18]. При анализе двух других групп разницы в показателях общей выживаемости получено не было. Добавле-



ние пембролизумаба не отразилось на частоте побочных эффектов 3–4 степени, которая составила 68% в группе пембролизумаба и ХТ и 67% – в группе ХТ (без пембролизумаба). Иммуноопосредованные побочные эффекты в группе пембролизумаба были зарегистрированы у 26% пациентов, из них у 5% – 3 степени. Летальные исходы в процессе лечения случились у двух больных в группе пембролизумаба (острая почечная недостаточность и пневмония) и не были связаны с исследуемым препаратом.

Это важная информация для одной трети больных (с высокой экспрессией PD-L1) с впервые выявленным метастатическим ТНРМЖ, результаты лечения которого по-прежнему остаются неудовлетворительными. Добавление пембролизумаба позволяет увеличить медиану продолжительности жизни почти до двух лет. Для больных с прогрессированием после первичного лечения операбельного ТНРМЖ использование пембролизумаба на этапе метастатической болезни будет лимитировано характером предшествовавшей системной терапии. Сегодня у таких больных все чаще проводится предоперационная ХТ, которая может предполагать в том числе и добавление пембролизумаба независимо от экспрессии PD-L1. Неизвестно, однако, какой эффективностью будет обладать пембролизумаб в том случае, если больная получала его ранее на этапе лечения раннего ТНРМЖ. Возможно, мы увидим зависимость от продолжительности безрецидивного периода или величины экспрессии PD-L1 на этапе метастазирования. Но в любом случае потребуются проведение дополнительных исследований, чтобы ответить на этот вопрос.

#### **Исследование ASCENT ищет возможности лечения резистентных к химиотерапии больных с помощью нового конъюгата моноклонального антитела и цитостатика сацитузумаба говитекана**

У больных ТНРМЖ, первоначально чувствительным к химиопрепаратам, в дальнейшем быстро развивается резистентность к ним. До недавнего времени не существовало лекарственных средств, эффективных в случае резистентности к производным платины, таксанам и антрациклинам. Возможно, результаты исследования ASCENT определили перспективного кандидата на эту роль [19]. Речь идет об конъюгате моноклонального антитела с цитостатиком со сложным названием сацитузумаб говитекан (СГ), представляющем собой комбинацию моноклонального антитела к рецептору Trog-2 и активного метаболита ингибитора топоизомеразы I иринотекана SN-38. Трансмембранный рецептор Trog-2 активирует кальций-зависимый сигнальный путь и экспрессирован на мембране большинства опухолевых клеток, в том числе ТНРМЖ. СГ, соединяясь с рецептором Trog-2, избирательно доставляет SN-38 в опухолевую клетку для реализации цитотоксического эффекта. В исследовании ASCENT оценивали эффективность и токсичность СГ по срав-

нению с химиопрепаратами, используемыми у больных с резистентным ТНРМЖ (эрибулин, капецитабин, винорелбин, гемцитабин). В исследование включали больных ТНРМЖ с прогрессированием после двух и более линий системной терапии. Разрешалось включение больных с наличием метастазов в головном мозге со стабильным состоянием в течение последних 4 недель перед началом терапии. СГ вводили в/в в дозе 10 мг/кг в 1 и 8-й дни каждые 3 недели. Цитостатики назначали в рекомендованных стандартных дозах и режимах. Основными критериями эффективности были медиана ВДП и общая выживаемость.

В исследование были включены 529 больных с медианой возраста 54 года и медианой проведенных ранее линий терапии 3. Метастазы в головном мозге на момент включения в исследование были диагностированы у 61 пациента. Все включенные в исследование больные ранее получали таксаны, 81% больных – антрациклины, 63% больных – карбоплатин и капецитабин. Больные контрольной группы в рамках исследования получали эрибулин (54% больных), винорелбин (20% больных), капецитабин (13% больных) и гемцитабин (12% больных). Авторы представили результаты в группе больных без метастазов в головном мозге и во всей группе больных. При медиане наблюдения 18 мес. медиана ВДП в группе больных без метастазов в головном мозге составила 5,6 мес. в группе СГ и 1,8 мес. – в группе стандартной ХТ, что соответствует статистически значимому снижению относительного риска прогрессирования на 59% (OR=0,41 p<0,001). Медианы общей продолжительности жизни составили 12,1 и 6,7 мес. соответственно, свидетельствуя о существенном снижении относительного риска смерти на 62% (OR=0,38 p<0,001). Выигрыш в увеличении ВДП и общей продолжительности жизни отмечался во всех проанализированных подгруппах. В общей группе больных медианы ВДП и общей продолжительности жизни составили 4,7 и 11,8 мес. в группе СГ, значительно превосходя аналогичные результаты в группе стандартной ХТ: 1,7 и 6,9 мес. соответственно. Частота объективного ответа составила 35% и 5% соответственно.

Лечение СГ сопровождалось повышенной частотой нейтропении 3–4 степени (51% vs 33%) и диареи (10% vs 1%), что потребовало редукции дозы СГ у 22% больных. Лечение по причине токсичности было досрочно прекращено у 5% больных в каждой группе. Летальные исходы случились у 3 больных в каждой группе и не были связаны с СГ. Не отмечено развития интерстициальной пневмонии при лечении СГ – опасного для жизни осложнения, наблюдаемого при использовании других конъюгатов, в частности трастузумаба дерукстекана.

Таким образом, СГ является первым конъюгатом, продемонстрировавшим улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения в сравнении со стандартной ХТ у больных ТНРМЖ с лекарственной

резистентностью. Проводимые в настоящее время исследования изучают значение СГ в более ранних линиях лечения метастатической болезни и при проведении неoadьювантной терапии у операбельных пациенток. Серьезная токсичность в виде нейтропении и диареи требует тщательного мониторинга больных и редукции дозы препарата в процессе лечения. Низкая частота отмены препарата в связи с токсичностью указывает на возможность успешного купирования этих осложнений.

## BRCA-ассоциированный рак

### *Исследование OLIMPIA улучшает результаты адьювантной терапии с помощью ингибитора PARP олапариба*

Не менее ожидаемыми были результаты исследование OLIMPIA, которое изучало целесообразность назначения олапариба в качестве адьювантной терапии больных РМЖ с наличием мутации в генах BRCA1/2 [20]. У данной категории больных опухоль возникает в молодом возрасте, чаще всего имеет тройной негативный фенотип, характеризующийся крайней агрессивностью и отсутствием эффективных препаратов для длительного контроля, что делает особенно актуальным данное исследование. В исследование включались больные гормонозависимым HER2-негативным РМЖ с метастазами в 4 и более подмышечных лимфоузлах или с тройным негативным фенотипом, у которых после неoadьювантной ХТ имелась резидуальная опухоль в удаленной молочной железе или региональных лимфоузлах. Согласно рандомизации больные получали олапариб 300 мг или плацебо 2 раза в день ежедневно в течение 52 недель, больные с гормонозависимым РМЖ получали также адьювантную ГТ. Основным критерием эффективности была выживаемость без инвазивного РМЖ (иБРВ).

В исследование были включены 1836 больных с медианой возраста 42,5 года, соотношение частоты герминальных мутаций в генах BRCA 1/2 составило 72%/28%, тройной негативный фенотип зарегистрирован у 82% больных, пременопаузальный статус – у 61% больных. Примерно половина участниц исследования получила предоперационную ХТ, а другая половина – адьювантную ХТ с включением таксанов и антрациклинов, у 26% больных предоперационную ХТ включала производные платины.

При медиане времени наблюдения 2,5 года проведение адьювантной терапии олапарибом статистически значимо уменьшило относительный риск инвазивного прогрессирования заболевания на 42% (OR=0,58 p<0,001), что привело к увеличению 3-летней иБРВ с 77,1 до 85,9% (разница 8,8%). За время наблюдения в группе олапариба зарегистрировано значительно меньше летальных исходов вследствие прогрессии РМЖ в сравнении с контрольной группой (55 и 82 больных соответственно). При подгрупповом

анализе преимущество от добавления олапариба наблюдалось во всех оцениваемых группах, за исключением малочисленной подгруппы больных с тройным негативным фенотипом, получивших адьювантную терапию.

Медиана времени приема олапариба в дозе 300 мг составила 338 дней, медиана полученной дозы олапариба в сравнении с запланированной составила 94,8%. Редукция дозы препарата потребовалась 25% больных. Побочные эффекты олапариба, зарегистрированные в исследовании, не отличались от ранее описанных. Наиболее частыми осложнениями 3–4 степени были анемия (8,7% больных), нейтропения (4,8% больных), слабость (1,2% больных) и лимфопения (1,2% больных). В группе олапариба 1 больная умерла от острой сердечной недостаточности и в группе плацебо умерли 2 больные по причине развития острого миелоидного лейкоза и рака яичников. Преждевременное прекращение лечения вследствие токсичности зарегистрировано у 9,9% больных в группе олапариба и у 4,2% – в группе плацебо.

Авторы делают вывод о том, что назначение олапариба в течение года в качестве адьювантной терапии существенно снижает риск инвазивного прогрессирования у больных РМЖ с неблагоприятным прогнозом и наличием герминальной мутации в генах BRCA1/2. Лечение олапарибом сопровождается умеренной и контролируемой снижением дозы токсичностью. Получены первые сигналы, хотя и не достигшие статистической достоверности, о снижении смертности в группе олапариба. Большинство больных с герминальной мутацией имеют тройной негативный фенотип, для системного лечения которого мы могли использовать до недавнего времени только ХТ и, возможно, иммунотерапию. Олапариб является первым таргетным препаратом для лечения больных ранним ТНРМЖ с наличием мутации в генах BRCA1/2.

Между тем, короткий период наблюдения в этом исследовании не позволяет в настоящее время оценить влияние олапариба на общую выживаемость пациенток и объективно оценить частоту развития долгосрочных побочных эффектов терапии олапарибом. Без информации об отдаленных результатах невозможно провести сравнение с другой возможной опцией терапии резидуальных опухолей после неoadьювантной терапии у больных ТНРМЖ – капецитабином. В исследовании CREATE-X назначение капецитабина в качестве адьювантной терапии этой категории больных привело к увеличению 5-летней БРВ на 6,5% и общей выживаемости – на 5,6% [21]. В этом исследовании нет информации о количестве больных с мутацией BRCA1/2 и о том, как назначение капецитабина отразилось на результатах их лечения. Таким образом, влияние капецитабина на судьбу больных с мутацией BRCA1/2, количество которых в исследовании CREATE-X теоретически не могло превышать 10–15%, неизвестно.

## Заключение

Подводя итоги этого поистине «урожайного года» можно выделить следующие тенденции. При операбельном люминальном РМЖ предприняты серьезные усилия по определению пациентов, выигрывающих от назначения ХТ, и тех, у кого отсутствует выигрыш от ее назначения. Для этого использовались различные прогностические биомаркеры, онлайн-калькуляторы и генные сигнатуры. Широкое внедрение в первую очередь генных сигнатур привело к существенному (более 60%) снижению частоты назначения адъювантной ХТ больным с люминальным подтипом РМЖ, особенно пациентам в менопаузе, избавив их от серьезной непосредственной токсичности и угрозы отдаленных осложнений. Все это произошло без ущерба для отдаленных результатов лечения.

У больных с метастатическим люминальным раком также отдается предпочтение ГТ перед ХТ. При этом широкое использование получает назначение комбинированной ГТ, при которой к стандартным препаратам добавляется таргетный препарат iCDK 4/6 или ингибитор PIK3CA алпелисиб или ингибитор mTOR эверолимус. Кроме того, продемонстрирована возможность назначения гормонотерапии в комбинации с таргетной анти-Her2 терапии в качестве первой линии лечения метастатического Her2-положительного РМЖ. В последующих линиях упор делается на использование новых высокоэффективных конъюгатов моноклонального антитела с цитостатиком.

Прогресс в лечении тройного негативного рака сопряжен с использованием пембролизумаба как при метастатической болезни с высокой экспрессией PD-L1, так и при проведении неoadъювантной и постнеoadъювантной терапии независимо от экспрессии PD-L1. Неясным остается место адъювантной терапии капецитабином у больных резидуальной опухолью в случае неoadъювантного назначения пембролизумаба. Требуется дальнейшие исследо-

вания для определения оптимальной тактики нео- и постнеoadъювантной терапии ТНРМЖ. Прорывом в лечении резистентного метастатического ТНРМЖ можно считать появление нового конъюгата моноклонального антитела с цитостатиком сацитузумаба говитекана, который продемонстрировал увеличение продолжительности жизни у этой крайне неблагоприятной категории больных.

Отдельного внимания заслуживают больные с наследственной предрасположенностью к РМЖ вследствие нарушения работы генов гомологичной репарации ДНК, чаще всего обусловленной мутациями в генах BRCA 1/2. Эти мутационные изменения встречаются преимущественно при ТНРМЖ, но с меньшей частотой диагностируются при всех классических фенотипах РМЖ. Для этой категории больных доказана целесообразность назначения PARP-ингибиторов при метастатической болезни и резистентности к цитостатикам. Исследование OLYMPIA продемонстрировало перспективность использования PARP-ингибитора олапариба в качестве адъювантной терапии у больных с резидуальной опухолью после неадъювантной терапии.

Надо отметить, что, несмотря на преимущество вышеуказанных режимов и препаратов по сравнению со стандартной терапией, практически все они отличаются высокой стоимостью и, как следствие, серьезной нагрузкой на систему здравоохранения. Кроме того, важно принимать во внимание и потенциальную отсроченную токсичность новых препаратов, особенно когда речь идет о лечении ранних стадий РМЖ. Таким образом, необходим взвешенный подход при рассмотрении вопроса о включении данных режимов в национальные рекомендации по лечению РМЖ.

Будем надеяться, что 2022 год принесет не меньшее количество позитивных результатов исследований, новых противоопухолевых препаратов, диагностических и терапевтических методик, которые обеспечат дальнейшее продвижение по пути улучшения результатов лечения больных РМЖ.

## Список литературы

1. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F., Pritchard R.I., Albain K.S., Hayes D.F., Geyer C.E., Dees E.C., Goetz M.P., Olson G.A., Lively T., Badve S.S., Saphner T.J., Wagner L.L., Whelan T.J., Ellis M.J., Paik S., Wood W.C., Ravdin P.M., Keane M.M., Gomez Moreno H.L., Reddy P.S., Goggins T.F., Mayer I.A., Brufsky A.M., Toppmeyer D.L., Kaklamani V.G., Berenberg G.L., Abrams J., Sledge G.W. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 111–121.
2. Kalinsky K., Barlow W.E., Gralow J.R., Meric-Bernstam F., Albain K.S., Hayes D.F., Lin N.U., Perez E.A., Goldstein L.J., Chia S.K.L., Dbesy-Thind S., Rastogi P., Alba E., Delalogue S., Martin M., Kelly C.M., Ruiz-Borrego M., Gil-Gil M., Arce-Salinas C.H., Brain E.G.C., Lee E.S., Pierga J.Y., Bermejo B., Ramos-Vazquez M., Jung K.H., Ferrero J.M., Schott A.F., Shak S., Sharma P., Lew D.L., Miao J., Tripathy D., Pusztai L., Hortobagyi G.N. 21-gene assay to Inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385. – P. 2336–2347.

3. Smith I., Robertson J., Kilburn L., Wilcox M., Evans A., Holcombe C., Horgan K., Kirwan C., Mallon E., Sibbering M., Skene A., Vidya R., Cheang M., Banerji J., Morden J., Sidbu K., Dodson A., Bliss J.M., Dowsett M. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 1443–1454.

4. Gnant M., Dueck A.C., Frantal S., Martin M., Burstein H.J., Greil R., Fox P., Wolff A.C., Chan A., Winer E.P., Pfeiler G., Miller K.D., Colleoni M., Suga J.M., Rubovsky G., Bliss J.M., Mayer I.A., Singer C.F., Nowecki Z., Habn O., Thomson J., Wolmark N., Amillano K., Rugo H.S., Steger G.G., Hernando Fernández de Aránguiz B., Haddad T.C., Perelló A., Bellet M., Fobler H., Metzger Filbo O., Jallitsch-Halper A., Solomon K., Schurmans C., Theall K.P., Lu D.R., Tenner K., Fesl C., DeMichele A., Mayer E.L. PALLAS groups and investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). // *J Clin Oncol.* – 2022. Vol. 40, № 3. – P. 282–293.

5. Loibl S., Marmé F., Martin M., Untch M., Bonnefoi H., Kim S.B., Bear H., McCarthy N., Melé Olivé M., Gelmon K., García-Sáenz J., Kelly C.M., Reimer T., Toi M., Rugo H.S., Denkert C., Gnant M., Makris A., Koehler M., Huang-Bartelett C., Lechuga Frean M.J., Colleoni M., Werutsky G., Seiler S., Burchardi N., Nekljudova V., von Minckwitz G.J. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 14. – P. 1518–1530.

6. Harbeck N., Rastogi P., Martin M., Tolaney S.M., Shao Z.M., Fasching P.A., Huang C.S., Jaliffe G.G., Tryakin A., Goetz M.P., Rugo H.S., Senkus E., Testa L., Andersson M., Tamura K., Del Mastro L., Steger G.G., Kreipe H., Hegg R., Sobn J., Guarneri V., Cortés J., Hamilton E., André V., Wei R., Barriga S., Sherwood S., Forrester T., Munoz M., Shabir A., San Antonio B., Nabinger S.C., Toi M., Johnston S.R.D., O'Shaughnessy J. monarchE Committee Members. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study // *Ann Oncol.* – 2021. – Vol. 32, № 12. – P. 1571–1581.

7. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M., Petrakova K., Blackwell K.L., Winer E.P., Janni W., Verma S., Conte P., Arteaga C.L., Cameron D.A., Mondal S., Su F., Miller M., Elmeliogy M., Germa C., O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1842.

8. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walsbe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375, № 20. – P. 1925–1936.

9. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T., Frenzel M., Hardebeck M.C., Cox J., Barriga S., Toi M., Iwata H., Goetz M.P. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *NPJ Breast Cancer.* – 2019. – Vol. 5. – P. 5.

10. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris III H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P.F., Cameron D., André F., Arteaga C., Zarate J.P., Chakravarty A., Taran T., Le Gac F., Serra P., O'Shaughnessy J. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB) // *AnnOncol.* – 2021. – Vol. 32 (suppl\_5). – P. S1290– S1291.

11. Cortés J., Kim S., Chung W., Im S., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L., Petry V., Chung C., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako E., Verma S., Hurvitz S.A. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study // *AnnOncol.* – 2021. – Vol. 32 (suppl\_5). – P. S1283– S1346.

12. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Ob D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, № 19. – P. 1783–91.

13. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sobn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhang L., Shabidi J., Yver A., Krop I. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 7. – P. 610–621.

14. Hua X., Bi X.-W., Zhao J.-L., Shi Y.-X., Lin Y., Wu Z.-Y., Zhang Y.-Q., Zhang L.-H., Zhang A.-Q., Huang H., Liu X.-M., Xu F., Guo Y., Xia W., Hong R.-X., Jiang K.-K., Xue C., An X., Zhong Y.-Y., Wang S.-S., Huang J.-J., Yuan Z.-Y., South China Breast Cancer Group (SCBCG). Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002) // *Clin Cancer Res.* – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 637–645.

15. Schmid P., Cortes J., Pusztai L., McArthur H., Kümmel S., Bergh J., Denkert C., Park Y.-H., Hui R., Harbeck N., Takabashi M., Foukakis T., Fasching P.A., Cardoso F., Untch M., Jia L., Karantza V., Zhao J., Aktan G., Dent R., O'Shaughnessy J., KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 810–821.

16. Schmid P., Cortes J., Dent R., Pusztai L., McArthur H., Kümmel S., Bergh J., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takabashi M., Untch M., Fasching P.A., Cardoso F., Ding Y., Tryfonidis K., Aktan G., Karantza V., O'Shaughnessy J. 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. – Vol. 32. – P. 1198–1200.

17. Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.A., Yusof M.M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Holgado E., Iwata H., Masuda N., Otero M.T., Gokmen E., Loi S., Guo Z., Zhao J., Aktan G., Karantz V., Schmid P.; 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. – Vol. 396. – P. 1817–1828.

18. Rugo H.S., Cortés J., Cescon D.W., Im S., Yusof M., Gallardo C., Lipatov O., Barrios C.H., Perez-Garcia J., Iwata H., Masuda N., Torregroza Otero M., Gokmen E., Loi S., Guo Z., Zhou X., Karantz V., Pan W., Schmid P. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC // *Ann Oncol*. – 2021. – Vol. 32 (suppl 5). – P. S1283–S 1346.

19. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolane S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brujfsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortés J., O'Shaughnessy J., Diéras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384, № 16. – P. 1529–1541.

20. Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B., Viale G., Fumagalli D., Rastogi P., Gelber R.D., de Azambuja E., Fielding A., Balmaña J., Domchek S.M., Gelmon K.A., Hollingsworth S.J., Korde L.A., Linderholm B., Bandos H., Senkus E., Suga J.M., Shao Z., Pippas A.W., Nowecki Z., Huzarski T., Ganz P.A., Lucas P.C., Baker N., Loibl S., McConnell R., Piccart M., Schmutzler R., Steger G.G., Costantino J.P., Arabmani A., Wolmark N., McFadden E., Karantz V., Lakhani S.R., Yothers G., Campbell C., Geyer C.E. Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384, № 25. – P. 2394–2405.

21. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., Im Y.H., Lee E.S., Yokota I., Kuroi K., Im S.A., Park B.W., Kim S.B., Yanagita Y., Ohno S., Takao S., Aogi K., Iwata H., Jeong J., Kim A., Park K.H., Sasano Y., Ohasbi Y., Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376, № 22. – P. 2147–2159.

## References

1. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F., et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 111-121 Doi: 10.1056/NEJMoa1804710.

2. Kalinsky K., Barlow W.E., Gralow J.R., et al. 21-gene assay to Inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385: 2336-2347 Doi: 10.1056/NEJMoa2108873.

3. Smith I., Robertson J., Kilburn L., et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(11): 1443-1454. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7. PMID: 33152284.

4. Gnant M., Dueck A.C., Frantal S., et al. PALLAS groups and investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol*. 2022; 40(3): 282-293. Doi: 10.1200/JCO.21.02554. PMID: 34874182.

5. Loibl S., Marmé F., Martin M., et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(14): 1518-1530. Doi: 10.1200/JCO.20.03639. PMID: 33793299.

6. Harbeck N., Rastogi P., Martin M., et al, monarchE Committee Members. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021; 32(12): 1571-1581. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.015. PMID: 34656740.

7. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(11): 1842. Doi: 10.1093/annonc/mdz215. PMID: 31407010.

8. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J N Engl J Med*. 2016 Nov 17; 375(20): 1925-1936. Doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.

9. Johnston S., Martin M., Di Leo A., et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019; 5: 5. Doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.

10. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris III H.A., et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB) *Annals of Oncology* 2021; 32 (suppl 5): S1290-S1291. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2090.

11. Cortés J., Kim S., Chung W., et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Annals of Oncology* 2021; 32 (suppl 5): S1283-S1346. Doi: 10.1016/annonc/annonc741.

12. Verma S., Miles D., Gianni L., et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(19): 1783-91. Doi: 10.1056/NEJMoa1209124.

13. Modi S., Saura C., Yamashita T., et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(7): 610-621. Doi: 10.1056/NEJMoa1914510. PMID: 31825192.

14. Hua X., Bi X.-W., Zhao J.-L., et al; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002) Clin Cancer Res. 2021; 28 (4): 637-645. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3435.
15. Schmid P., Cortes J., Puzstai L., et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2020; 382: 810-821 Doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
16. Schmid P., Cortes J., Dent R et al. 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: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3435.
17. Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., 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; 396(10265): 1817-1828. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9. PMID: 3327893.
18. Rugo H.S., Cortés J., Cescon D.W., et al. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC Annals of Oncology 2021; 32 (suppl\_5): S1283-S1346. Doi: 10.1016/annonc/annonc741.
19. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S. Met al; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021; 384(16): 1529-1541. Doi: 10.1056/NEJMoa2028485. PMID: 33882206.
20. Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B., 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; 384(25): 2394-2405. Doi: 10.1056/NEJMoa2105215. PMID: 34081848.
21. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017; 376(22): 2147-2159. Doi: 10.1056/NEJMoa1612645. PMID: 28564564.