

СМИРНОВА О. В., БОРИСОВ В. И., ГЕНС Г. П.
SMIRNOVA O.V., BORISOV V.I., GENS G.P.

Эволюция представлений о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению

The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment

Цитирование: Smirnova O. V., Borisov V. I., Guens G. P. The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment. *Malignant Tumours* 2017; 1: 5–17.

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–5–17

Резюме

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется отсутствием экспрессии рецептором эстрогенов, прогестерона и HER2. Клинически ТНРМЖ отличается агрессивным течением, ранним метастазированием в отдаленные органы, плохими показателями общей выживаемости по сравнению с другими подтипами рака молочной железы. Молекулярно-генетические исследования позволили выделить различные молекулярные подтипы ТНРМЖ (базальноподобный, подтип с низкой экспрессией клаудина), продемонстрировали наличие так называемых «иммуно-активированных» подтипов, которых отличает более благоприятный прогноз. Кроме того, дальнейшие исследования охарактеризовали ТНРМЖ с молекулярной точки зрения, включая высокую частоту TP53 мутаций, активации PI3K и MEK сигнальных путей, отсутствие функции RB1 белка, генетическое сходство с раком яичников, заключающееся в инактивации BRCA сигнального пути. Знания о генетической неоднородности ТНРМЖ привело к многообещающим открытиям в лекарственном лечении, включая использование при этих опухолях ДНК-повреждающих агентов (препараты платины и PARP ингибиторы), а также иммунотерапию в настоящее время. Препараты платины становятся стандартными компонентами в схемах химиотерапии при метастатическом ТНРМЖ. Наилучшие результаты при лечении препаратами платины получены у пациентов с выявленной BRCA-мутацией. Кроме того, использование препаратов платины в неoadъювантных режимах у пациентов с ТНРМЖ приводит к повышению частоты полного ответа. Присутствие в тканях тройных негативных опухолей инфильтрирующих лимфоцитов несет прогностически значимую роль. Использование ингибиторов контрольных точек, включая ингибиторы PD-1 и PD-L1, активно исследуется при метастазах ТНРМЖ. Для PD-L1, активно исследуется при метастазах ТНРМЖ. Для клиницистов большое значение имеет возможность назначать пациентам с ТНРМЖ оптимальные схемы лекарственного лечения, основанные на знаниях о различных подтипах ТНРМЖ, что в итоге позволит достичь высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Summary

Triple-negative breast cancer (TNBC) is defined by the lack of expression of the estrogen receptor, progesterone receptor and HER2. TNBC has been characterized by aggressive course, early development of metastases, poor overall survival rates compared to other subtypes of breast cancer. Molecular genetic studies have allowed to discover different molecular subtypes of TNBC (i.e., basal-like, claudin-low), demonstrated the presence of «immune-activated» subtypes with better disease outcome. In addition, further studies have characterized molecular features characteristic of TNBC, including a high rates of TP53 mutations, MEK and PI3K pathway activation, loss RB1 protein function, genetic similarities to serous ovarian cancers, including inactivation of BRCA pathway. Understanding of the genetic heterogeneity of TNBC led to promising therapeutic approaches, including DNA-damaging agents (i.e., platinum salts and PARP inhibitors) and immunotherapy currently. Platinum salts became a standard component in the chemotherapy regimens for patients with metastatic TNBC. The best outcomes are observed among patients with BRCA-mutation. Furthermore, the use of platinum salts in neoadjuvant regimens shows higher pathologic complete response rates. The presence of tumor infiltrating lymphocytes in TNBC carries prognostic role. The use of checkpoint inhibitors, including PD-1 and PD-L1 inhibitors, actively investigated in the setting of metastatic TNBC. For oncologists it's very important to have ability to assign the optimal therapeutics regimens, based on knowledge of the heterogeneity of TNBC, that would led to improve patient outcome.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

тройной негативный рак молочной железы, метастазы, химиотерапия, BRCA, PD-1, PD-L1, иммунотерапия

KEY WORDS

triple-negative breast cancer, metastases, chemotherapy, BRCA, PD-1, PD-L1, immunotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Смирнова Ольга Владимировна – аспирант 3 года обучения кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, врач-онколог химиотерапевтического отделения стационара Онкологического Клинического Диспансера № 1, г. Москва, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

Борисов Василий Иванович – д.м.н., профессор, зав. отделением амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром Онкологического Клинического Диспансера № 1, г. Москва, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Генс Гелена Петровна – д.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, г. Москва, e-mail: gelena974@gmail.com

CONTACT INFORMATION

Smirnova Olga Vladimirovna – MD, student, Moscow Oncological Clinical Dispensary № 1, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Department of Oncology and Radiology, Moscow, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

Borisov Vasilii Ivanovich – MD, PhD, DSc, professor, head of Outpatient Clinic, Moscow Oncological Clinical Dispensary № 1, Moscow, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

Guens Gelena Petrovna – MD, PhD, DSc, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Department of Oncology and Radiology, Moscow, e-mail: gelena974@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по частоте заболеваемости среди женщин и составляет 41% по сравнению с раком тела матки (8%), колоректальным раком (8%), меланомой (7%), раком щитовидной железы (6%) у женщин [1].

Самые большие расходы на медицинское лечение больных с онкологическими заболеваниями в США приходятся на рак молочной железы, что составило в 2014 г. 18 млрд долларов и эта цифра растет с каждым годом. Число излеченных больных достигло 3,1 млн. в 2014 г., и эти показатели увеличиваются с каждым годом [2].

Разработки и внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических исследований при различных злокачественных опухолях, в том числе и при раке молочной железы, позволили выделить несколько подтипов опухолей молочной железы. В настоящее время выделяют 5 подтипов рака молочной железы (РМЖ), различающихся по экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER-2 и экспрессии различных генов:

- Базальноподобный (относится к тройному негативному варианту);
- Claudin-low подтип (с низкой экспрессией генов, кодирующих синтез белков семейства клаудин, включающий 3, 4 и 7), относится к тройному негативному варианту;
- HER-2-гиперэкспрессированный;
- Люминальный A;
- Люминальный B [3].

Для тройного негативного рака молочной железы (ТНР-МЖ) характерно агрессивное течение, молодой возраст, более 50% заболевших моложе 50 лет. В США 40% заболевших приходится на афроамериканцев [4].

Отмечено выраженное отличие в беспрогрессивной выживаемости у больных с тройным негативным раком молочной железы и остальных подтипов. Пик отдаленного метастазирования при тройном негативном раке молочной железы приходится на 1–3 год после хирургического лечения. Для больных другими формами рака молочной железы риск прогрессирования одинаков во все последующие после операции годы [5].

Для тройного негативного рака молочной железы характерно преобладание висцерального метастазирования, включающего легкие ($p=0,01$) и головной мозг ($p=0,035$), реже метастазирование только в кости, что встречается преимущественно при люминальных подтипах РМЖ ($p=0,0031$), а HER-2-гиперэкспрессированные опухоли чаще метастазируют в печень ($p=0,17$) [6].

Пациенты с ТНРМЖ более чувствительны к неoadъювантной химиотерапии и достигают лучших результатов лечения в виде полного ответа (20–30% патологически полного ответа против 5–15% для других подтипов рака молочной железы). Несмотря на это, чем лучший результат получен на неoadъювантном этапе лечения, тем хуже прогноз в послеоперационном периоде, короче безрецидивная и общая выживаемость ($p<0,0001$) при тройных

негативных вариантах РМЖ. Данный феномен носит название «парадокс тройного негативного рака молочной железы» [7].

Очень часто, когда диагностируют базальноподобные опухоли, подразумевают ТНРМЖ. Однако поставить знак равенства будет неправильно. Базальноподобный гистологический подтип составляет 10–25% РМЖ и в группе тройного негативного рака молочной железы он выявляется в 50–75% случаев [8]. Важно отметить, что хотя в большинстве случаев тройной негативный рак молочной железы является базальноподобным, также встречаются и другие его подтипы. С биологической точки зрения базальноподобный РМЖ возникает из эпителиальных клеток, прилежащих к базальной мембране, выстилающих протоки и дольки в ткани молочной железы. Такие опухоли были отнесены к базальноподобным много лет назад благодаря уникальной экспрессии цитокератинов 5, 6, или 17, что характерно для базального эпителия кожи и дыхательных путей. Дальнейшие исследования обнаружили множество отличительных особенностей базальноподобного подтипа РМЖ, включающих мутацию p53 в большинстве случаев, а также высокую пролиферативную активность, о чем свидетельствует высокий индекс Ki67 [8]. В целом вся группа базальноподобных опухолей отличается высокой пролиферативной активностью, а это в значительной степени является результатом отсутствия функционирования белка RB1, который выполняет функцию регулятора клеточного цикла. Такие клетки, в которых мутирован p53 и отсутствует RB1, способны расти и делиться высокими темпами. Кроме того, клетки базальноподобного гистологического подтипа связаны с мутацией гена BRCA1. Для клеток базальноподобных опухолей характерны анеуплоидия, включая хромосомные мутации, транслокации и потери хромосом [3].

К группе недавно выявленных опухолей относится подтип с низкой экспрессией клаудина (claudin-low subtype), название которого и отражает характерную черту этих клеток – низкую экспрессию многих генов клаудина, включая 3, 4 и 7. Клаудины участвуют в образовании плотных межклеточных соединений. Е-кадгерин является еще одним межклеточным белком. Опухоли с низкой экспрессией клаудина характеризуются отсутствием белков межклеточной связки, включая Е-кадгерин. Эти опухоли также относятся к группе тройного негативного рака, помимо базальноподобных. Опухоли claudin-low похожи на базальноподобные, но имеют свои уникальные черты. Их характерными особенностями также являются почти постоянная инфильтрация ткани этих опухолей иммунными клетками, им присущи свойства стволовых клеток и клеток эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) [8]. Группа claudin-low включает наиболее примитивные опухоли, которые больше всего похожи на стволовые клетки

молочной железы, клетки-предшественники люминального подтипа, которые и обладают базальноподобным фенотипом с мутированным геном BRCA1. Отсутствие BRCA1 может блокировать дальнейшую дифференцировку и остановить клетки на начальном этапе развития [9].

Учитывая отсутствие мишеней для терапевтического воздействия, пациенты с опухолями с низкой экспрессией клаудина имеют плохой прогноз, что также характерно и для базальноподобного варианта. Остается большой проблемой выбор лекарственного лечения для таких пациентов. Эффективность химиотерапии доказана, однако пока не показано преимущество для определенных схем химиотерапии [10].

За последнее десятилетие была описана гетерогенность тройного негативного рака молочной железы. Используя методы генной инженерии, анализ РНК и ДНК профилей, было выделено несколько подтипов ТНРМЖ. Согласно классификации Burstein et al., основанной на анализе ДНК и РНК 200 тройных негативных опухолей, выделяют 4 подтипа ТНРМЖ:

1. Люминальный андроген-рецепторный (LAR);
2. Мезенхиомальный (MES);
3. Базальноподобный иммуносупрессированный (BLIS);
4. Базальноподобный иммуноактивированный (BLIA).

Подтип BLIS характеризуется наихудшим прогнозом, а BLIA – наилучшим как по беспрогрессивной ($p=0,042$ и $0,041$, соответственно) и безрецидивной ($p=0,039$ и $0,029$, соответственно) выживаемости [11].

Lehmann и соавторы провели анализ генной экспрессии более 500 тройных негативных опухолей и выделили 7 уникальных подтипов ТНРМЖ:

1. Базальноподобный 1 (BL1);
2. Базальноподобный 2 (BL2);
3. Иммуномодуляторный (IM);
4. Мезенхимальный (M);
5. Мезенхимальноподобный (MSL);
6. Люминальный/андрогенрецепторный (LAR);
7. Неклассифицируемый (UNS) [12].

Модели клеточных линий каждого подтипа были представлены и идентифицированы как мишени для лекарственного воздействия. Результаты исследований показали, что клетки BL1 и BL2 подтипов характеризуются высокой экспрессией клеточных циклов и генами поврежденной ДНК и чувствительны к цисплатину и ингибиторам фактора роста (EGFR). На клеточных линиях мезенхимального и мезенхимальноподобного подтипов продемонстрирована эффективность PI3K/mTOR и Src ингибиторов. И, наконец, клетки LAR чувствительны к антагонистам андрогеновых рецепторов [13].

Химиотерапия, включающая схемы с антрациклинами и таксанами, традиционно считается наиболее эффективной в лечении больных с ТНРМЖ, но с выделением от-

дельных молекулярных подтипов появляются новые мишени для лекарственного воздействия [11, 12].

На ASCO 2016 были продемонстрированы результаты лечения больных с местнораспространенным (T2–4 N2–3 M0) ТНРМЖ, основанные на интенсификации режимов индукционной химиотерапии. Были описаны два последовательных режима лечения, включающие назначение: паклитаксел 60 мг/м² IV еженедельно в комбинации с карбоплатином AUC2 IV еженедельно в течение 9 недель, далее доксорубицин 25 мг/м² IV еженедельно в комбинации с циклофосфамидом 50 мг per os 4 раза в день плюс капецитабин 500 мг дважды в день в течение 9 недель. В исследование были включены 41 пациентов в период 2011–2013 гг. Средний возраст составил 50 лет (27–69), 33,3% имели опухоли Grade 3, Ki67>20% в 100% случаев. 40 пациентов завершили лечение. Частота общего ответа составила 87,5%, из которых 14,4% – полный ответ, 73,1% – частичный. Хирургическое лечение выполнено 40 пациентам. В 24 случаях (60%) достигнут полный патоморфологический ответ. Продолжительность наблюдения составила 37,8 месяцев, у 12/14 (29%) пациентов диагностировано прогрессирование заболевания: 5/12 (41,6%) с полным ответом, 6/12 (50%) с остаточной опухолью. У 1 пациента отмечено прогрессирование на фоне химиотерапии, больной был переведен на химиотерапию 2-й линии. Смерть зарегистрирована у 7 (17%) пациентов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 71%, а общая выживаемость – 82%. Дозолимитированная токсичность включала нейтропению (22,2% Grade 3–4), стоматит (8,3% Grade 3), ладонно-подошвенный синдром (5,6% Grade 3). У 11 пациентов терапия была прервана в связи с токсическими явлениями. Таким образом, два последовательных режима индукционной химиотерапии – паклитаксел, карбоплатин еженедельно, далее в метронежном режиме доксорубицин, циклофосфамид и капецитабин – показали весьма обнадеживающие результаты лечения больных с местнораспространенным ТНРМЖ с приемлемой токсичностью [14].

При прогрессировании заболевания возникает актуальный вопрос о выборе новой схемы химиотерапии. Препараты платины могут быть активны при метастазах ТНРМЖ. Еще один новый ингибитор митоза – Халавен® (Эрибулин) – применяется во многих исследованиях. В исследовании II фазы, представленном на ASCO 2016, была продемонстрирована эффективность и безопасность комбинации эрибулина с карбоплатином в лечении местного рецидива или метастатического ТНРМЖ. В исследование включены 26 женщин, средний возраст 56,5 лет (39–75), получившие в адъювантном режиме 1 линию химиотерапии (с антрациклинами и таксанами, но без препаратов платины), ECOG ≤1. 12 (46%) пациенток имели метастазы в печень, 16 (61%) – в легкие. Эрибулин был назначен в дозе

1,4 мг/м² IV (1, 8 дни), карбоплатин AUC5 IV (1 день) с интервалом 21 день до прогрессирования. 62% пациенток получили ≥6 курсов лечения. Объективный ответ получен в 57,9% с медианой безрецидивной выживаемости 8,4 мес (95% CI: 4.6, 10.4). Из 26 пациенток у 4-х была отмечена нейтропения Grade 3–4, у двоих – периферическая невропатия Grade 3–4 [15].

В исследовании I/II фазы (ASCO 2016) показана комбинация эрибулина с Олапарибом (Линпарза), который является PARP ингибитором, эффективным в лечении рака молочной железы с мутациями BRCA1/2. С июня 2014 по декабрь 2014 г. в исследование были включены 24 пациента, получивших ранее химиотерапию с антрациклинами и таксанами. Медиана возраста составила 46 лет (27–73). Среднее количество линий химиотерапии – 3 (2–6). 16 пациентов (66,7%) имели висцеральные метастазы, 8 – невисцеральные. Эрибулин был назначен в дозе 1,4 мг/м² IV (1, 8 дни), олапариб 300 мг дважды в день. Частота ответа на лечение составила 37,5% (95% CI: 18,8–59,4), включая 1 случай полного ответа. Медиана безрецидивной выживаемости была 4,2 мес (95% CI: 2,7–7,6). Медиана общей выживаемости не была достигнута. 11 пациентов умерли. Основными токсическими эффектами являлись лейкопения (83,3%), нейтропения (83,3%), фебрильная нейтропения (33,3%), анемия (37,5%), тромбозы (8,3%) [16].

Согласно Doane A.S. [17], современная классификация рака молочной железы, основанная на выделении гистопатологических вариантов, гормонального рецепторного статуса и HER2-статуса, недостаточна для понимания клинической и биологической гетерогенности РМЖ в практике. Так, детальный анализ генной экспрессии позволил прийти к заключению о важной роли рецепторов андрогенов у эстрогенрецептор-отрицательных (ЭР-) опухолей. Андрогенное воздействие на пролиферацию клеточных линий опухолей молочной железы весьма неоднородно. Некоторые клеточные линии продемонстрировали быстрый рост при андрогенном воздействии, другие – прекращение пролиферации. Изменение пролиферации под воздействием андрогенов связано с программой гормональной регуляции транскрипции, единой для ЭР- опухолей [18].

Бикалутамид является антагонистом андрогеновых рецепторов (AR), его эффективность в лечении AR+ тройных негативных опухолей молочной железы была продемонстрирована в исследовании II фазы TBCRC011. Из 424 пациентов, включенных в исследование, у 12% (51) был выявлен AR+ статус. Бикалутамид был назначен в дозе 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. Клинический ответ через 6 месяцев составил 19% (95% CI 7–39%), безрецидивная выживаемость – 12 недель. Бикалутамид показал хорошую переносимость у больных. У 5 пациентов

была зарегистрирована стабилизация болезни. Это исследование подчеркивает важность открытия эры «точной медицины», распознавания таких мишеней воздействия, как андрогеновые рецепторы у этой группы больных, применение специализированных лекарственных агентов при их минимальной токсичности имеет большое клиническое значение в практической деятельности врача [19].

К новым таргетным ингибиторам андрогеновых рецепторов относится препарат Кстанди® (Энзалутамид), действие которого основано на конкурентном связывании с доменом AR и подавлении транслокации активированных рецепторов в клеточное ядро и связывании с ДНК [20]. Traina TA и соавторы продемонстрировали в своем исследовании II фазы эффективность данного антиандрогена в дозе 160 мг peros ежедневно при метастазах ТНРМЖ, андрогенрецепторного варианта. 404 пациентки были тестированы на андрогенрецептор-положительный статус ТНРМЖ, у 79% из них уровень экспрессии AR был немного >0% (1 группа), а у 55% – >10% (2 группа). Всего 118 женщин были включены в это исследование, для 50% из них энзалутамид был назначен в качестве 1–2 линии лекарственного лечения. У пациенток 1 группы клинический эффект был достигнут: у 25% – через 16 недель, у 20% – через 24 недели лечения. Во второй группе (75 пациенток) клинический эффект в 25% случаев достигнут через 16 недель, 29% – через 24 недели. В 2-х случаях достигнут полный ответ, в 5 случаях – частичный. Медиана безрецидивной выживаемости во 2-й группе составила впечатляющее значение в 14,7 недель против 12,6 недель для 1-й группы. Энзалутамид показал хорошую переносимость. Побочные явления включали астению (5%), одышку (3%), тошноту (1%), запор (1%), боли в спине (1%) [21].

Tung NM с соавторами представил на ASCO 2016 результаты исследования особенностей отдаленного метастазирования ТНРМЖ в зависимости от андроген-рецепторного статуса. В исследование были включены 94 пациентки с верифицированным диагнозом ТНРМЖ I–III стадии, получившие ранее (нео)адьювантную химиотерапию. 20,2% пациенток имели андроген-рецептор позитивный статус; 13,8% – выраженный AR-позитивный (>10% опухолевых клеток показывали ядерное окрашивание на AR). Большинство пациенток (90,4%) получали антрациклин-содержащую химиотерапию, у 46,8% применялись таксаны. Ни одна больная не получала препараты платины. Медиана времени наблюдения составила 96,8 месяцев. Отдаленное метастазирование встречалось значительно реже у пациенток с AR-позитивным статусом опухоли, чем с AR-негативным статусом (5,3% против 34,7%; $p=0,01$) [22].

Существует подтип тройного негативного рака молочной железы, сходный фенотипически и молекулярно с наследственным BRCA1-ассоциированным раком молочной железы [23]. Известно, что 75% опухолей с диагностирован-

ной BRCA1 мутацией являются тройными негативными и/или имеют базально-подобный фенотип [24]. Для этих опухолей характерна наибольшая чувствительность к препаратам, вызывающим повреждения сшивки ДНК [25]. Двойную спираль ДНК повреждают такие лекарственные агенты, как препараты платины. BRCA1 и BRCA2 относятся к опухолевым генам-супрессорам, вовлеченным в процесс гомологичной репарации двунитевых разрывов ДНК [26]. Мутация в одной копии любого из этих генов в геноме приводит к синдрому наследственного рака молочной железы и яичников; такие опухоли в дальнейшем дефектны по репарации двуцепочечных разрывов ДНК [26]. Дефекты гомологичной репарации также обнаруживают при спорадическом раке молочной железы, что показано в исследованиях геномной гибридизации [27].

В последние десятилетия возрастал интерес ученых к использованию препаратов платины в лечении ТНРМЖ в связи с чувствительностью опухолевых клеток с дисфункцией гомологичной репарации ДНК к таким агентам и их способностью вызывать клеточную гибель. В доказательство этого можно привести пример исследования, показывающего эффективность 4-х курсов неоадьювантной химиотерапии цисплатином (75 мг/м² 1 раз в 21 день, 12 недель) при лечении группы 107 пациенток с выявленной BRCA1 мутацией, I–III стадией РМЖ, в большинстве случаев с тройным негативным фенотипом. 93 пациентки ранее не получали химиотерапию, 14 – с предшествующей химиотерапией. Полный эффект был получен у 65 из 107 больных (61%). Таким образом, химиотерапия препаратами платины демонстрирует высокую эффективность в лечении BRCA1-ассоциированного рака молочной железы [28]. Рандомизированное исследование II фазы показало эффективность стандартной неоадьювантной химиотерапии по схеме эпирубицин+циклофосфамид, с последующим назначением доцетаксела с/без карбоплатином AUC6 каждые 3 недели. 94 пациента с операбельным РМЖ и иммунофенотипическим базальноподобным ТНРМЖ были включены в исследование. 46 пациентам (1 группа) была назначена неоадьювантная химиотерапия по схеме ЕС (эпирубицин 90 мг/м²+ циклофосфамид 600 мг/м²–4 курса) с последующим назначением доцетаксела 100 мг/м² (4 курса) в комбинации с карбоплатином AUC6 (4 курса). 48 пациентов (2 группа) лечились по схеме ЕС-Т (без карбоплатина). Общий ответ составил 77% (95% CI 65–87) для I группы, 70% (95% CI 59–83) для II группы. Токсичность была сходна в обеих группах. Полный ответ (молочная железа и аксиллярные лимфоузлы) составил 30% для обеих групп. Таким образом, добавление карбоплатина к схеме ЕС-D не показало высокой эффективности вероятно потому, что все пациенты получали алкилирующий агент [29]. Другое исследование, результаты которого были доложены на ASCO 2014 года, демонстрирует

различную чувствительность BRCA1/2-ассоциированного ТНPMЖ и не-BRCA мутированного тройного негативного PMЖ к неoadъювантной химиотерапии AC-T и разнице в достижении полного ответа. 80 пациентов с ТНPMЖ были включены в исследование, у всех была определена BRCA1/2-мутация. 37 больных были BRCA1/2 – позитивны, 43 – негативны. Всем пациентам была назначена высокодозная неoadъювантная химиотерапия по схеме AC-T. Результаты исследования показывают большую разницу в достижении полного ответа для больных с BRCA1/2-ассоциированным ТНPMЖ против пациентов с ТНPMЖ без BRCA1/2-мутации: 61% против 39% ($p=0,007$), соответственно [30]. Исследование II фазы GeparSixto показывает эффективность неoadъювантной химиотерапии карбоплатином в лечении ТНPMЖ. В исследование были включены пациенты, ранее не леченные, без отдаленных метастазов, со II–III стадией PMЖ, тройным негативным и HER2-позитивным подтипом. В течение 18 недель пациенты получали паклитаксел (80 мг/м² еженедельно) и непегилированный липосомальный доксорубин (20 мг/м² еженедельно). Пациентам с ТНPMЖ одновременно был назначен бевацизумаб (15 мг/м² внутривенно каждые 3 недели); а с HER2-позитивным PMЖ – трастузумаб (в начальной дозе 8 мг/кг, в дальнейшем 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели) и лапатиниб (750 мг ежедневно). Отличительной и изучаемой особенностью было добавление к схемам лечения еженедельно карбоплатина AUC1,5 или его отсутствие. Карбоплатин был назначен 296 пациентам; 299 пациентов не получали карбоплатин. По результатам исследования 129 пациентов (43,7%, 95% CI 38,1–49,4) в I группе достигли полного ответа по сравнению со 108 пациентами (36,9%, 31,3–42,4) без карбоплатина ($p=0,107$). 84 (53,2%, 54,4–60,9) из 158 пациентов с ТНPMЖ достигли полного эффекта с карбоплатином по сравнению с 58 (36,9%, 29,4–44,5) из 157 без него ($p=0,005$). В то же время, 45 (32,8%, 25,0–40,7) из 137 пациентов с HER2-позитивными опухолями достигли полного эффекта при назначении карбоплатина по сравнению с 50 (36,8%, 28,7–44,9) из 136 без карбоплатина ($p=0,581$). Гематологическая и негематологическая токсичность встречалась значительно чаще в группе с карбоплатином, чем у пациентов не получивших его, включая нейтропению 3 или 4 степени (192 (65%)) против 79 (27%), анемию 3 или 4 степени (45 (15%)) против 1 (<1%), тромбоцитопению 3 или 4 степени (42 (14%)) против 1 (<1%), диарею 3 или 4 степени (51 (17%)) против 32 (11%). Назначение карбоплатина чаще вызывало необходимость редукции доз химиопрепаратов (141 (48%)) с карбоплатином против 114 (39%) для II группы. При редукции дозы карбоплатина с AUC2,0 до 1,5 частота гематологической токсичности 3 или 4 степени снизилась с 82% ($n=135$) до 70% ($n=92$), а негематологической токсичности 3 или 4 степени с 78% ($n=128$) до 59% ($n=77$)

для групп с карбоплатином. Таким образом, добавление карбоплатина к неoadъювантным схемам химиотерапии, включающим таксаны, антрациклины и таргетную терапию, значительно увеличивает число пациентов, достигающих полного эффекта. Такой режим лечения показал эффективность у пациентов с ТНPMЖ, но не с HER2-позитивным подтипом [31]. Первые результаты исследования GeparSixto были доложены на онкологическом симпозиуме в Сан Антонио в декабре 2015 года. Улучшение показателей достижения полного эффекта отражается также в значимом увеличении трехлетней безрецидивной выживаемости с 76,1% до 85,8% (HR0,56; 95% CI, 0,33–0,96; $p=0,035$) [32].

Рандомизированное исследование II фазы CALGB40603 оценивало эффективность добавления карбоплатина и/или бевацизумаба к стандартной неoadъювантной химиотерапии. 443 пациента с II/III стадией ТНPMЖ получали паклитаксел еженедельно в дозе 80 мг/м² (12 недель), с последующим назначением доксорубина и циклофосфана 1 раз в 2 недели (ddAC) – 4 курса. Пациенты были разделены на две группы: конкурентно назначался карбоплатин AUC6 1 раз в 3 недели (4 курса) и/или бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз в 2 недели (9 курсов). Пациенты, рандомизированные на карбоплатин или бевацизумаб, очень редко продолжали лечение без редукции или модификации доз препаратов, или удлинения промежутков между курсами. Это связано с высокой токсичностью лечения. Нередко встречалась нейтропения или тромбоцитопения 3–4 степени при лечении карбоплатином, также как гипертензия, тромбоэмболия, кровотечения, послеоперационные назначения при применении бевацизумаба. Показатели достижения полного объективного эффекта по молочной железе были значительно выше при назначении либо карбоплатина (60% против 44%; $p=0,0018$), либо бевацизумаба (59% против 48%; $p=0,0089$), в то время как только применение карбоплатина (54% против 41%; $p=0,0029$) значимо увеличивало показатели полного объективного ответа по опухоли молочной железы/аксиллярным лимфоузлам. Таким образом, Sikov W. M. и соавторы в своей работе продемонстрировали высокую эффективность добавления любого из препаратов – карбоплатина (предпочтительно в связи с более низкой токсичностью) или бевацизумаба к стандартным схемам неoadъювантных режимов лечения ТНPMЖ [33]. Однако значимых отличий в трехлетней безрецидивной общей выживаемости показано не было в связи с недостаточным объемом исследования [34].

В мультицентрическое исследование II фазы INFORM включены 170 пациентов с BRCA1/2-ассоциированным PMЖ, II/III стадией заболевания. Главной задачей данного исследования является продемонстрировать преимущество в 20% в достижении полного эффекта при назначе-

нии 4-х курсов цисплатина в неоадьювантном режиме по сравнению с 4 курсами АС. Результаты ожидаются в скором времени. Если говорить о проводимых исследованиях по лекарственному лечению метастатического тройного негативного рака молочной железы, то видна их направленность на сравнение ТНРМЖ с другими подтипами.

Так, в крупнейшем исследовании III фазы TNT (the Triple Negative Breast Cancer Trial) впервые сравнили эффективность терапии препаратами платины в монорежиме по сравнению с таксанами в монорежиме при лечении больных с метастатическим и местным рецидивом ТНРМЖ, преимущественно анализируя эффект при BRCA1/2-ассоциированном и базальноподобном подтипах. 376 пациентов (из 74 медицинских центров Великобритании) были рандомизированы на 2 группы: 1-й группе был назначен карбоплатин АУСб 1 раз в 3 недели (6 курсов), 2-й – доцетаксел 100 мг/м² 1 раз в 3 недели (6 курсов). При прогрессировании заболевания пациенты из одной группы переводились в другую. В первую очередь оценивался такой показатель, как частота общего ответа по истечении 3 и 6 курсов. Обе группы были хорошо сбалансированы, 8% имели BRCA1/2 мутацию, 33% получали адьювантную химиотерапию таксанами и 53% имели висцеральные метастазы. Медиана наблюдения составила 11 месяцев. Обе группы продемонстрировали сходные показатели частоты общего ответа (31,4% против 35,6%, соответственно), после перекреста – 22,8% против 25,6% (p=0,73). Вторым оцениваемым показателем стала медиана безрецидивной выживаемости, которая также значительно не отличалась в обеих группах – 3,1 мес против 4,5 мес, соответственно. Общая выживаемость была сходна для больных в обеих группах – 12,4 мес против 12,3 мес, соответственно. Частота фебрильной нейтропении была значительно чаще при применении доцетаксела (25% против 2%). При BRCA1/2-ассоциированном ТНРМЖ для обеих групп показатели общего ответа составили 68% против 33,3%, соответственно; медиана безрецидивной выживаемости – 6,8 мес против 3,1 мес. Эти результаты еще раз подчеркивают роль ДНК повреждающих агентов при наличии BRCA1/2-ассоциированного рака молочной железы и чувствительность таких опухолей к препаратам платины [35].

Еще одним примером роли платиносодержащих схем химиотерапии при лечении метастазов тройного негативного рака молочной железы являются два исследования из Японии. Первое из них – это рандомизированное исследование II фазы, сравнивающее эффективность схемы доцетаксел-цисплатин (TP) со схемой доцетаксел-капецитабин (TX) 1 раз в 3 недели (6 курсов) в качестве первой линии после прогрессирования у 53 женщин с метастатическим ТНРМЖ. Показатели общего ответа (63,0% против 15,4%, p=0,001) безрецидивной выживаемости (10,9 мес против

4,8 мес, p<0,001), а также общей выживаемости (32,8 мес против 21,5 мес) были более чем в два раза лучше в группе больных, получивших цисплатин. Токсичность в обеих группах была сходная [36].

Исследование CBCSG006 проводилось в 12 институтах и больницах Японии, целью являлось изучение эффективности препаратов платины при метастатическом ТНРМЖ. В этом исследовании сравнивалась эффективность схемы гемцитабин (1250 мг/м² в 1 и 8 дни)-цисплатин (75 мг/м² в 1 день) и гемцитабин-паклитаксел (175 мг/м² в 1 день) внутривенно капельно 1 раз в 3 недели, максимально 8 курсов. Было включено 240 пациенток с верифицированным диагнозом метастатического ТНРМЖ. После медианы наблюдения, составившей 16 месяцев для группы цисплатин-гемцитабин и 15,9 мес для паклитаксел-гемцитабин, соотношение рисков для безрецидивной выживаемости составило 0,692. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7,73 месяцев для группы цисплатин-гемцитабин и 6,47 мес для группы паклитаксел-гемцитабин. Таким образом, схема химиотерапии цисплатин-гемцитабин не только не уступала, но и превосходила по эффективности схему паклитаксел-гемцитабин. Токсические явления III и IV степени отличались для пациенток обеих групп и включали: тошноту (7% против 1%), рвоту (11% против 1%), мышечные боли (9% против 10%), анемию (33% против 3%) для групп цисплатин-гемцитабин и паклитаксел-гемцитабин, соответственно [37].

В обоих исследованиях была доказана роль цисплатин-содержащих схем химиотерапии в первой линии у больных с метастазами ТНРМЖ. Однако, несмотря на такую высокую эффективность препаратов платины при ТНРМЖ, важным клиническим вопросом остается корректный подбор доз и/или режимов химиотерапии. Ни одно из исследований не показывает улучшение показателей долговременной выживаемости.

Каковы же современные рекомендации использования препаратов платины для практикующих онкологов? При выборе неоадьювантной схемы химиотерапии может иметь место назначение платины для определенной группы пациентов, особенно при наличии BRCA мутации. Нет данных о большой роли препаратов платины в адьювантном режиме; клинические исследования продолжаются. При прогрессировании заболевания, когда речь уже идет о химиотерапии с паллиативной целью, препараты платины являются одним из стандартных компонентов схем лечения, о которых онколог должен помнить, особенно для носителей BRCA-мутаций.

Принципы современной иммунотерапии заключаются в использовании моноклональных антител. Это новое направление лечения злокачественных новообразований преобразило основы лечения метастатической меланомы в короткий промежуток времени. Антитела к цитотокси-

ческому Т-лимфоцитарному антигену 4 (CTLA-4), PD-1 и PD-L1 усиливают иммунный ответ против опухоли путем блокады иммунных регуляторных белков, что в итоге приводит к повышению частоты общего ответа и общей выживаемости [38]. Более интересен эффект от иммунотерапии при других опухолях, таких как рак легкого, традиционно не являющихся «иммуногенными» [39]. Роль иммунотерапии в лечении рака молочной железы до сих пор исследуется, но улучшение показателей выживаемости для ТНРМЖ имеет уникальное значение. В связи с отсутствием мишеней лекарственного воздействия при тройном негативном раке молочной железы иммунотерапия дает возможность лечения этого агрессивного подтипа.

В процессе, называемом опухолевым иммунным надзором, иммунные клетки опухоли, включая CD8+ Т-клетки, распознают опухоль-ассоциированные антигены на поверхности клеток опухоли и атакуют их. Сигнальный путь PD-1 рецептора играет важную роль в модуляции иммунного ответа и запускает механизм опухолевого иммунного надзора. PD-1 является рецептором, участвующим в регуляции клеточного звена иммунитета. Этот рецептор экспрессируется на активированных эффекторных Т-клетках, В-клетках, натуральных киллерах и других лимфоцитах, которые могут оставаться активными в состоянии воспаления и инфекции в тканях [40, 41]. PD-L1 является лигандом рецептора PD-1 и необходим для подавления антиопухолевого иммунитета путем связывания PD-1. Взаимодействие PD-L1 с рецептором PD-1 на поверхности антиген-презентирующих клеток или клеток-мишеней является стимулом, угнетающим пролиферацию Т-клеток, продукцию цитокинов, цитолитическую активность, что приводит к функциональной инактивации или истощению Т-клеток [42]. Через усиление экспрессии PD-L1 и других механизмов адаптивной иммунной устойчивости опухолевые клетки могут использовать этот сигнальный путь, чтобы избежать противоопухолевого иммунного ответа [40]. Баланс клеток, включая опухолевые клетки, стромальные клетки (фибробласты) и иммунные клетки (лимфоциты), в опухолевом микроокружении связывают с прогнозом в течении рака молочной железы [43]. Известно, что высокий уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) связан с лучшим прогнозом при РМЖ, но новейшие исследования показали специфическую значимость этого феномена при ТНРМЖ [44]. В большинстве случаев высокие уровни TIL связаны с прогностически неблагоприятными клинико-патологическими характеристиками, включающими эстроген-рецептор негативный статус, высокий индекс злокачественности, высокий уровень пролиферативной активности, поражение лимфоузлов [44]. Однако, несмотря на неблагоприятные клинические характеристики, высокие уровни TIL связаны с улучшением показателей безрецидивной и общей вы-

живаемости, независимо от системной терапии [45]. Этот явный парадокс освещает роль иммунной системы в определенных подтипах тройного негативного рака молочной железы и предполагает, что опухоль-инфильтрирующие лимфоциты могут быть заменителями адаптивного иммунного ответа в этих опухолях.

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты можно подразделить на внутриопухолевые TIL, которые напрямую связаны с опухолевыми клетками, и стромальные TIL, которые находятся между клетками опухоли внутри опухолевой стромы, но напрямую не связаны с самими клетками. В исследовании Dehkert C. и соавт. продемонстрирована зависимость между процентным содержанием TIL и морфологически полным ответом у пациентов с РМЖ, получающих антрациклин/таксан-содержащую неоадъювантную химиотерапию. У пациентов с 60% и более стромальной или опухолевой инфильтрацией показатели морфологического полного ответа были выше и составили 41,7% по сравнению с 2% ответом при отсутствии опухолевой инфильтрации TIL [46]. В исследовании GeparSixto анализировался эффект от добавления карбоплатина в схему химиотерапии при лечении ТНРМЖ и HER2-позитивных опухолей, а также связь с присутствием стромальных TIL, которые явились предиктивными показателями ответа на добавление карбоплатина. Показатели морфологического полного ответа (pCR) составили 59,9% при наличии лимфоцитарной инфильтрации РМЖ и 33,8% – при отсутствии ее ($p < 0,001$). Уровень pCR > 75% наблюдался при лимфоцит-инфильтрированных HER2-позитивных опухолях у тех пациентов, которые получали химиотерапию по схеме карбоплатин+антрациклин+таксан [47]. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты являются не только маркерами ответа на лечение ТНРМЖ, но и того факта, что гибель клеток под действием препаратов платины может генерировать неоантигены, стимулирующие лимфоциты.

На ASCO 2016 была показана связь уровня периферических лимфоцитов и общей выживаемости при ТНРМЖ. В исследование были включены 1480 пациентов с I–III стадией ТНРМЖ, из них 1130 (76,4%) получали химиотерапию, 797 (53,9%) – лучевую терапию. Было показано, чем выше абсолютное число лимфоцитов (но не лейкоцитов и нейтрофилов), тем лучше показатели 5-летней общей выживаемости (96% против 85%) при абсолютном числе лимфоцитов < 1,0 (лимфопения). Другими предиктивными показателями улучшения общей выживаемости явились химиотерапия и лучевая терапия при BRCA1/2 мутации [48].

В течение долгого времени считалось, что химиотерапия обладает иммуносупрессивным действием, однако новые данные показали, что противоопухолевое действие такого препарата, как цисплатин, не ограничивается его способ-

ностью ингибировать митоз, что он еще обладает важнейшими иммуномодулирующими свойствами. Выделяют 4 основных механизма противоопухолевой иммуномодуляторной активности цисплатина:

1. Стимуляция экспрессии МНС (главного комплекса гистосовместимости) I класса. Когда цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) распознают этот комплекс, Т-клеточные рецепторы активируются и способствуют выполнению ими цитотоксической функции против опухолевых клеток.
2. Восстановление и пролиферация эффекторных клеток. Хотя экспрессия МНС I и является витальной для цитотоксических лимфоцитов, способность иммунной системы бороться с опухолью также зависит от возможности иммунных эффекторных клеток (включая цитотоксические лимфоциты) возвращаться и накапливаться в опухолевом микроокружении, чему и способствует цисплатин.
3. Стимуляция литической активности эффекторных клеток. Цисплатин повышает чувствительность опухолевых клеток к антиген-специфическим атакам CTL путем повышения их литической активности.
4. Подавление иммуносупрессивного микроокружения [49]. Противоопухолевая иммуномодуляторная активность цисплатина показывает терапевтический потенциал совмещения традиционной химиотерапии и иммунотерапии. Существует несколько исследований по изучению PD-1 сигнального пути и иммунотерапии ТНРМЖ. Данные TCGA [50] подтверждают высокие показатели PD-1 мРНК экспрессии при тройном негативном раке молочной железы по сравнению с другими подтипами [51]. Это и другие исследования показали, что PD-L1 не был выделен в тканях нормальных молочных желез, но экспрессируется примерно в половине всех случаев РМЖ, включая 20–30% при тройных негативных опухолях [52, 53]. Экспрессия PD-L1 связана с базальноподобным подтипом опухоли, наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [54], коррелирует с высокой злокачественностью (grade) и высокой пролиферативной активностью (Ki67) [55].

Взаимосвязь иммунотерапии и ТНРМЖ показана в исследованиях профиля генной экспрессии, которые продемонстрировали зависимость экспрессии иммуномодуляторных (IM) генов и лучших клинических результатов при ТНРМЖ [56]. Desmedt et al. были одними из первых, кто создали генетические модули и связали их с различными подтипами РМЖ. Из 7 описанных модулей генетической экспрессии (опухолевая инвазия, иммунный ответ, ангиогенез, апоптоз, пролиферация, ER и HER-2 признаки) только модуль иммунного ответа был связан с прогнозом для ER-/HER2- подгруппы. С тех пор несколько исследовательских групп описали прогностическую значимость ге-

нов иммунного ответа и ТНРМЖ [57, 58]. Как описывалось ранее, Lehmann et al. выделили 6 подтипов тройного негативного РМЖ, среди которых был иммуномодуляторный вариант [12]. РНК секвестрирование показало, что данный подтип обладает существенно более высокой экспрессией PD-L1, PD-1 и CTLA-4, связан с повышенной экспрессией генов, вовлеченных в функционирование Т-клеток, иммунной транскрипции, интерферонового (IFN) ответа и антигенного процессинга. Это доказывает, что существует подгруппа ТНРМЖ, для которой ингибиторы иммунных контрольных точек могут показать высокую эффективность [12].

На ASCO 2016 г. первым из доложенных исследований по изучению ингибиторов иммунных контрольных точек при ТНРМЖ было исследование IV фазы (KEYNOTE-012), изучающее препарат пембролизумаб (MK-3475) [59]. Пембролизумаб, также известный как Кейтруда (Keytruda, Merck), представляет собой высокоселективное гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG4-карпа, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1 и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружении. Пембролизумаб показал клиническую активность при многих опухолях, включая недавнее одобрение в лечении меланомы. Экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках и иммунных клетках является потенциальным предвестником эффективности пембролизумаба. В небольшом исследовании KEYNOTE-012 было показано, что MK-3475 в дозе 10 мг/кг каждые две недели продемонстрировал не только хорошую переносимость, но и высокую эффективность у ранее леченных больных с метастатическим ТНРМЖ. Был произведен скрининг 111 пациентов, у 58,6% были PD-L1-позитивные опухоли. 25% больных ранее получали более 5 линий системной терапии по поводу прогрессирования заболевания; 46,9% – 3–4 линии. 27 пациентов включены в исследование. У 1 пациента (3,7%) достигнут полный эффект, у 4-х (14,8%) – частичный. Пациент с полным ответом на пембролизумабе ранее получил 1 линию системной терапии, четверо пациентов с частичным ответом – 3 и более линии. У 25,9% зарегистрирована стабилизация заболевания, у 44,4% – прогрессирование. 3 из 5 пациентов, показавших ответ на терапию пембролизумаба, оставались в ремиссии по меньшей мере 48 недель, остальные двое – 40 недель. Медиана безрецидивной выживаемости составила 1,9 мес.

Исследование III фазы KEYNOTE-019 было представлено в виде тезиса на ASCO 2016. Приводится сравнение эффективности и безопасности монотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 недели или химиотерапии в монорежиме 1 из следующих препаратов на выбор исследователя: капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорельбин – у пациентов с тройным негатив-

ным PD-L1-позитивным раком молочной железы, ранее получивших 1 или 2 линии системной терапии по поводу прогрессирования заболевания. Лечение будет продолжаться до 35 курсов или прогрессирования, возникновения непереносимой токсичности или решения пациента/исследователя о прекращении терапии. Эффект будет оцениваться каждые 9 недель. Набор в данное исследование будет продолжен до 600 пациентов [60].

Атезолизумаб (MPDL3280A) является PD-L1 антагонистом, ингибирующим связывание PD-L1/PD-1 и PD-L1/B7.1, что повышает противоопухолевую Т-клеточную активность [61]. Исследование Ia фазы, о котором также говорилось на ASCO 2016, оценивает эффективность атезолизумаба у неоднократно леченых пациентов с метастатическим ТНРМЖ с PD-L1-позитивным и негативным статусом [62]. 52 пациента были включены в исследование. Медиана возраста 53 года, у 70% имелись висцеральные метастазы, 24% – метастазы в кости. 89% больных ранее получили >4 линий системной терапии (антрациклины, таксаны, препараты платины). 69% пациентов имели PD-L1 на иммунных клетках. Эффективность атезолизумаба показана у 21 из 54 пациентов с уровнем PD-L1 5% и более. MPDL3280A показал хорошую переносимость. Самые частые побочные эффекты включали тошноту, рвоту, гипертермию, снижение аппетита и астению. У 11% больных отмечены побочные явления 4 степени. Общий ответ составил 19%, 24-недельная безрецидивная выживаемость – у 27%. Отмечены 2 полных ответа, 2 частичных. Медиана продолжительности ответа на лечение еще не достигнута (18–56 недель). Медиана выживаемости составила 40 недель. У 3-х пациентов отмечен феномен «псевдопрогрессирования», а в конечном итоге у всех троих – уменьшение размеров опухоли. Этот феномен был отмечен Emens и другими исследователями, как связанный с анти-PD-L1 терапией.

Продолжается исследование Ib эффективности комбинации атезолизумаба 800 мг каждые 2 недели (1 и 15 дни) с паб-паклитакселом 125 мг/м² 1, 8, 15 дни (каждые 3 недели) у 32 пациентов с метастатическим ТНРМЖ, получивших ранее ≤3 линий химиотерапии (таксаны в 87%). К июню 2015 г. эффект от лечения получен у 24 пациентов.

У 4-х зафиксировано прогрессирование, но, учитывая возможность феномена «псевдопрогрессирования», лечение было продолжено. Результаты будут доложены позже [63]. Кроме того, продолжается исследование III фазы эффективности атезолизумаба с паб-паклитакселом в качестве I линии у пациентов с метастатическим тройным негативным раком молочной железы [64].

Исследование I фазы JAVELIN изучает эффективность PD-L1 антитела Авелумаба при метастатических опухолях молочных желез. 168 пациентов включены в исследование, 58 – с ТНРМЖ, 72 – с ER+/HER2- РМЖ, 26 – с HER2+ РМЖ. 8 пациентов ответили на лечение, из них 5 с ТНРМЖ (8,6%). Это исследование подтверждает, что пациенты с PD-L1 экспрессией показывают лучший эффект, чем пациенты с PD-L1-негативным статусом (33,3% против 2,4%). Экспрессия PD-L1, кроме того, связана с повышением показателей общего ответа у подгруппы ТНРМЖ (4 из 9 PD-L1-позитивных пациентов против 1 из 39 PD-L1-негативных ответили на лечение). Авелумаб показал хорошую переносимость и безопасность у пациентов. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время [65].

Еще десятилетие назад мало что было известно про тройной негативный рак молочной железы, единственной опцией лечения была цитотоксическая химиотерапия. В настоящее время, учитывая лучшее понимание гетерогенности ТНРМЖ и возможности применения иммунных агентов при этом заболевании, мы вошли в новую эру исследования иммунных контрольных точек, вакцин и иммунных антагонистов. Два больших исследования III фазы эффективности атезолизумаба и пембролизумаба при метастатическом ТНРМЖ продолжаются. Планируется исследование их применения в неоадъювантном режиме; а также в комбинации с карбоплатином и другими препаратами платины. Сегодня у неоднократно леченых больных с мТНРМЖ впервые появился шанс достичь впечатляющих результатов в лечении, безрецидивной 2–3-месячной выживаемости. Иммуноterapia начинает стремительно претендовать на одно из главных мест в лечении ТНРМЖ. Остаются нерешенными вопросы о режимах ее применения, дозировках, комбинации с химиотерапией или другими иммунными модуляторами.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. DeSantis C., Chunchieh L., Mariotto A.B. et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistic. 2014. J Clin Oncol.
2. Mariotto A.B., Yabroff K.R., Shao Y. et al. Projections of the cost of cancer care in United States: 2010–2020. J Natl Cancer Inst 2011; 103(2): 117–28.
3. Prat A., Perou C.M. et al. Molecular stratification of triple negative breast cancer. Mol Oncol. 2010.
4. Milikan R.C., Newman B., Tse C-K. et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. BCRT 2008.

5. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res* 2007.
6. Chavez K.J., Garimella S.V., Lipkowitz S. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in search for better treatment of triple negative breast cancer. *Breast Dis.* 2010; 32 (1–2): 35–48.
7. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer. 2008. *J Clin Oncol.* 26(19).
8. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. 2008; *Clin Cancer Res.* 14: 1368–1376.
9. Herschkowitz J.I., Simin K., Weigman V.J. et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol.* 2007; 8: R76.
10. Livasy C.A., Karaca G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast cancer carcinoma. *Mod Pathol.* 2006; 19: 264–271.
11. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M. et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer. 2015; *Clin Cancer Res.* Vol. 21 Issue 7: 1688–1698.
12. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2750–2767.
13. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S.J. et al. Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC011). Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor positive, estrogen receptor negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 5505–5512.
14. Ignatova E., Frolova M., Steina M.B. et al. Induction chemotherapy for patients with Locally advanced triple negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 24 (suppl; abstr e12573).
15. Michalaki V., Karvouni E., Dafnios N. et al. Phase 2 study of eribulin mesylate in combination with carboplatin in patients with advanced triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl; abstr e12551).
16. Takahashi M., Yonemori K., Yamamoto H. et al. A phase I/II of olaparibe in combination with eribulin in patients with advanced or metastatic triple negative breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: The analyses of efficacy and safety from phase II. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl; abstr 1080).
17. Doane A.S., Danso M., Lal P. et al. An estrogen receptor-negative breast cancersubset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene.* 2006; 25: 3994–4008.
18. Greeva M.A., Allan R.K., Harvey J.M. et al. Inhibition of MCF-7 breast cell proliferation by 5alpha-dihydrotestosterone; a role for p21 (Cip1/Waf1). *J Mol Endocrinol.* 2004; 32: 793–810.
19. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S.J. et al. Phase II trial of Bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(19): 5505–5512.
20. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014; 371(5): 424–433.
21. Traina T.A., Miller K., Yardley D.A. et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (enza), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer [ASCO abstract 1003]. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15) (suppl).
22. Tung N.M., Garber J.E., Hacker M.R. et al. Distant recurrences in triple negative breast cancer (TNBC) according to androgen receptor (AR) status [ASCO 2016 abstract 1085]. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl).
23. Turner N., Tutt A., Ashworth A. et al. Hallmarks of «BRCAness» in sporadic cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4: 814–819.
24. Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. et al. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1938–1948.
25. Bhattacharyya A., Ear U.S., Koller B.H. et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem.* 2000; 275: 23899–23903.
26. Roy R., Chun J., Powell S.N. et al. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011; 12: 68–78.
27. Stefansson O.A., Jonasson J.G., Johannsson O.T. et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. *Breast Cancer Res.* 2009; 11: R47.

28. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients/ *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 147(2):401–5.
29. Alba E., Chacon J.I., Lluch A. et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Res; ts from GEICAM/2006–03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 136:487–493.
30. Paluch-Shimon S., Friedman E., Berger R. et al. Does pathologic complete response predict for outcome in BRCA mutation carriers with triple-negative breast cancer? [ASCO 2014 abstract 10023]. *J Clin Oncol.* 2014; 32:5s (suppl).
31. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 747–756.
32. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). 2015, San Antonio, TX: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium.
33. Sikov W. M., Berry D. A., Perou C. M. 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: CALGB40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015; 33:13–21.
34. Sikov W. M., Berry D. A., Perou C. M. et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB40603 (Alliance). 2015, San Antonio, TX: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium.
35. Tutt A., Ellis P., Kilburn L. et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BTCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
36. Fan Y., Xu B. H., Yuan O. et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1219–1225.
37. Hu X. C., Zhang J., Xu B. H. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine at first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCG006): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 436–446.
38. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 711–723.
39. Garon E. B., Rizvi N. A., Hui R. et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2018–2028.
40. Blank C., Gajewski T. F., Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implication for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2005; 54: 307–314.
41. Keir M. E., Butte M. J., Freeman G. J. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008; 26: 677–704.
42. Butte M. J., Keir M. E., Phamduy T. B. et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7–1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity.* 2007; 27: 111–122.
43. Dunn G. P., Bruce A. T., Ikeda H. et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002; 3: 991–998.
44. Loi S., Sirtaine N., Piette F. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02–98. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 860–867.
45. Ono M., Tsuda H., Shimizu C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 132: 793–805.
46. Denkert C., Loibl A. et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 105–113.
47. Denkert C., von Minckwitz G., Brase J. C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):983–91.
48. Afghahi A., Rigdon J., Purington N. et al. Higher peripheral lymphocyte count to predict survival in triple-negative breast

- cancer (TNBC). [ASCO 2016 abstract 1010]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl).
49. de Biasi A.R., Vilela-Vargas J., Adusumilli P.S. Cisplatin-Induced antitumor immunomodulation: a review of preclinical and clinical evidence. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(21): 5384–5391.
50. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2012; 490: 61–70.
51. Mittendorf E.A., Philips A.V., Meric-Bernstam F. et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014; 2:361–370.
52. Ghebeh H., Mohammed S., Al-Omar A. et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia*. 2006;8:190–198.
53. Emens L.A., Braiteh F.S., Cassier P. et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
54. Ali H.R., Glont S.E., Blows F.M. et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol*. 2015;26:1488–1493.
55. Muenst S., Schaeferli A.R., Gao F. et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146:15–24.
56. Desmedt C., Haibe-Kains B., Wirapati P. et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5158–5165.
57. Nagalla S., Chou J.W., Willingham M.C. et al. Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. *Genome Biol*. 2013;14: R34.
58. Calabrò A., Beissbarth T., Kuner R. et al. Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 116:69–77.
59. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C. et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. 2014, San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
60. Winer E.P., Dang T., Karantza V. et al. KEYNOTE-119: A randomized phase III study of single-agent pembrolizumab (MK-3475) vs single-agent chemotherapy per physician's choice for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract TPS1102]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl).
61. Akbari O., Stock P., Singh A.K. et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol*. 2010; 3:81–91.
62. Emens L.A., Braiteh F.S., Cassier P. et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) 2015, Philadelphia, PA: American Association for Cancer Research 106th Annual Meeting.
63. Adams S., Diamond J.R., Hamilton E.P. et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract 1009]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl.).
64. Emens L.A., Adams S., Loi S. et al. Impassion 130: a Phase III randomized trial of atezolizumab with nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). [ASCO 2016 abstract TPS1104]. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl.).
65. Dirix L.Y., Takacs I., Nikolinakos P. et al. A Phase I Trial to Investigate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, Biological and Clinical Activity of Avelumab (MSB0010718C) in Japanese Subjects With Metastatic or Locally Advanced Solid Tumors, With Expansion Part in Asian Subjects With Gastric Cancer (Javelin Solid Tumor JPN). 2015. SABCS. Abstract S1–04.