



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А.Харитонов*, И.А.Смирнова, М.В.Киселева

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

Резюме

На сегодняшний день наиболее агрессивным подтипом рака молочной железы (РМЖ) является трижды негативный рак. Целью данного обзора является анализ современных представлений о патогенезе, клинических характеристиках различных подтипов трижды негативного рака молочной железы, характере его метастазирования, механизмах химиорезистентности. В обзоре представлены результаты современных схем лекарственной терапии трижды негативного рака молочной железы по данным публикаций отечественных и зарубежных онкологов. На основании различных клинических исследований показана эффективность использования антрациклинов, таксанов в дозоуплотненном режиме, препаратов платины и других химиотерапевтических препаратов для лечения трижды негативного рака. Представленные схемы лечения позволяют достичь полного морфологического ответа у 85% пациентов, повысить показатели безрецидивной и общей выживаемости, сопоставимые с другими подтипами РМЖ. Обзор освещает возможности современных таргетных препаратов-ингибиторов PARP, ингибиторов Chk1 UCN-01, возможности иммунотерапии для лечения данного агрессивного подтипа рака молочной железы.

Ключевые слова:

трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, препараты платины, антрациклины, дозоуплотненный режим, BRCA-ассоциированный рак молочной железы, опухолевые стволовые клетки

Оформление ссылки для цитирования статьи

Харитонов А.А., Смирнова И.А., Киселева М.В. Современные подходы в лечении трижды негативного рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 55-65. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-6>

Для корреспонденции

Харитонов Алёна Андреевна – научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4

E-mail: a.kharitonova17@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5143>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.04.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 13.03.2020.

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-6>

THE OVERVIEW OF MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Alena A. Kharitonova*, Iya A. Smirnova, Marina V. Kiseleva

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Russian Federation Ministry of Health, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation

Abstract

By far the most aggressive subtype of breast cancer is triple negative cancer. The purpose of this review is to analyze current ideas about the pathogenesis, clinical characteristics of different subtypes of triple negative breast cancer, the nature of its metastasis, mechanisms of chemoresistance. The review presents the results of modern regimens of drug therapy of triple negative breast cancer according to the publications of domestic and foreign oncologists. On the basis of various clinical studies, the effectiveness of the use of anthracyclines, taxanes in the dose-dense regime, platinum preparations and other chemotherapy drugs for the treatment of triple-negative cancer has been shown. The presented treatment regimens allow to achieve a complete morphological response in 85% of patients, to increase the rates of relapse-free and overall survival, comparable with other subtypes of breast cancer. The review highlights the possibilities of modern targeted drugs-PARP inhibitors, chk1 inhibitors UCN-01, immunotherapy possibilities for the treatment of this aggressive subtype of breast cancer.

Keywords:

triple negative breast cancer, chemotherapy, platinum drugs, anthracyclines, the dose-dense mode, BRCA associated breast cancer, tumor stems cells

For citation

Kharitonova A.A., Smirnova I.A., Kiseleva M.V. The overview of modern approaches in treatment triple negative breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 55-65. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-6>

For correspondence

Alena A. Kharitonova – researcher of the department of new medical technologies with the group of treatment of breast diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Russian Federation Ministry of Health of the, Obninsk, Russian Federation. Address: 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk 249036, Russian Federation
E-mail: a.kharitonova17@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5143>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 04.04.2019, accepted for publication 01.02.2020, published 13.03.2020.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное онкологическое заболевание у женщин в Российской Федерации. В 2017 г. в России случаи выявления трижды негативного РМЖ (ТНРМЖ) составили 10–24% от общего числа заболевших [1]. Чаще всего опухоли данного подтипа относятся к протоковой аденокарциноме [2]. По данным литературы, билатеральный процесс встречается в 10–15% случаев, а метакронные опухоли возникают в среднем через 8–15 лет после выявления первичной опухоли. По данным публикаций, ТНРМЖ метастазирует в легкие и головной мозг в 40% случаев, в печень и кости – в 15% случаев [3]. Многочисленные наблюдения за пациентками с данным подтипом рака показывают, что рецидив заболевания, как правило, развивается в течение первых трех лет после верификации диагноза. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составляют 63% по сравнению с 76% при опухолях РМЖ других молекулярных подтипов, а трехлетняя общая выживаемость – 74% против 89% [4]. Отмечено, что средняя продолжительность жизни с момента постановки диагноза составляет 5 лет [5]. Данный молекулярный тип РМЖ встречается в 8–20% случаев РМЖ и клинически характеризуется неблагоприятным течением [6]. ТНРМЖ развивается из базального эпителия и является низкодифференцированной опухолью с очень высоким митотическим индексом и метастатическим потенциалом. Благодаря этим свойствам ТНРМЖ характеризуется агрессивным течением и отсутствием рецепторов для терапевтического воздействия [7]. С учетом вышесказанного, ТНРМЖ всегда был и остается наиболее проблематичной и тяжелой формой РМЖ. В лечении ТНРМЖ, вплоть до последних лет, основным методом терапии являлась химиотерапия, которая обладала низкой эффективностью и не позволяла достичь хороших результатов. Данная тенденция начала меняться в последние годы, причиной чего стал прорыв в исследовании и разработке новейших схем химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии, направленной на лечение именно этого типа РМЖ.

Молекулярная и биологическая характеристика ТНРМЖ

ТНРМЖ – наиболее изучаемый подтип РМЖ в последние годы. Это связано с тем, что данный подтип отличается агрессивностью клинического течения и выраженной молекулярной гетерогенностью в пределах одного фенотипа. По данным литературы, выделяют 7 подтипов ТНРМЖ – базальноподобный-1 и –2, иммуномодулирующий, мезен-

химальный, мезенхимальный стволовоподобный, подтип с люминальными андрогеновыми рецепторами, клаудинподобный тип рака (claudin-like) [8]. Молекулярно-генетический анализ показывает, что около 70% опухолей молочных желез с трижды негативным фенотипом являются истинно базальноподобными, остальные 30% – другие биологически различные молекулярные подтипы. ТНРМЖ, базальноподобный по гистологическому строению, в большинстве случаев является низкодифференцированным протоковым раком. Эта классификация показывает существующую геномную, молекулярную и биологическую характеристику ТНРМЖ, которая необходима для определения терапевтических точек приложения и подбора наиболее эффективных схем лечения [3].

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) и их роль в патогенезе ТНРМЖ

Несмотря на успешное лечение ТНРМЖ, включающее медикаментозную терапию, в 30% случаев, по данным публикаций, наблюдается рецидив заболевания. Что же является причиной такой медикаментозной резистентности? Неэффективность терапии можно объяснить теорией раковых стволовых клеток. Согласно данной теории, рак возникает и развивается из стволовых клеток, имеющих свойство потенцировать рост опухоли и вызывать резистентность к химиолучевой терапии [9]. Стволовые клетки РМЖ были выделены в 2003 г. М. Al-Hajjetal. Ученые выявили высокую экспрессию эпителиального специфического антигена (ESA+) и маркера CD44 (CD44+) на поверхности ОСК, а также отсутствие или низкую экспрессию CD24 (CD24-/low). Исходя из результатов этих исследований, можно сделать вывод о том, что большое количество стволовых клеток, обнаруженных в биоптате первичной опухоли до начала медикаментозной терапии, является предиктором плохого прогноза. Повышенный уровень ОСК был обнаружен в базальноподобных опухолях. Следовательно, возможно использование количественного анализа ОСК для выбора тактики лечения и определения прогноза заболевания. Какова же роль ОСК в развитии опухолевого процесса? После определения маркеров CD44 и CD24 в образцах опухоли РМЖ была выявлена корреляционная зависимость между высоким содержанием в первичной опухоли маркеров и наличием отдаленных метастазов РМЖ [10].

Результаты иммунофенотипического анализа ОСК в биопсийном материале ТНРМЖ до лечения приведены в работах Смирновой И.А., Замулаевой И.А., Харитоновой А.А. и соавт. Исследования показали, что клетки с фенотипом CD44+/CD24-/low

были обнаружены в биоптатах всех обследованных больных. В 48% опухолей (31/65) доля клеток была $\leq 10\%$; в 46% опухолей (30/65) – в интервале 10–50%; и в 4 случаях составляла $>50\%$. Медиана доли ОСК – 10,9%. При мутации в гене *BRCA1* доля CD44+/CD24-/low клеток составляла 5,0; 6,3; 9,7; 30,0 и 42,5% [11]. После определения маркеров CD44 и CD24 в образцах опухоли РМЖ была выявлена корреляционная зависимость между высоким содержанием в первичной опухоли маркеров и наличием отдаленных метастазов РМЖ. В данных исследованиях проводится количественный анализ ОСК после проведения различных видов химиолучевого лечения у больных ТНРМЖ. Существует предположение том, что ОСК играют большую роль в формировании химиолучевой резистентности опухоли, так как имеют низкую пролиферативную активность, высокую экспрессию АТФ-связывающих кассетных транспортеров. Сохранение субпопуляции ОСК после химиотерапевтических воздействий может быть связано с трансформацией части клеток и переходом в пул ОСК. Было установлено, что CD44+CD24-/low фенотипы чаще всего встречаются при базальноподобном РМЖ и *BRCA1*-ассоциированных опухолях [13]. В связи с вышесказанным опухолевые стволовые клетки РМЖ нуждаются в активном изучении, так как их количественный анализ играет большую роль в прогнозировании течения заболевания.

Системная терапия ТНРМЖ

В то время как другие виды РМЖ вполне поддаются лекарственному лечению, ТНРМЖ является наиболее устойчивым к терапии. Но, несмотря на это, базальноподобный ТНРМЖ, являясь наиболее агрессивным раком, характеризуется высокой чувствительностью к проводимой химиотерапии [14]. На сегодняшний день, в связи с увеличением частоты встречаемости данного типа рака у молодых женщин репродуктивного возраста, существует острая необходимость в улучшении методов лечения этой формы заболевания. Одним из важнейших этапов комплексного лечения ТНРМЖ является системная терапия. Терапия пациентов с ТНРМЖ основана на применении плоттодозных схем химиотерапии с использованием цитотоксических препаратов. Наличие остаточной опухоли после проведения неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ) значительно ухудшало прогноз течения заболевания РМЖ [15]. При достижении полного морфологического ответа, после проведения НПХТ при ТНРМЖ 3-летняя общая выживаемость составляла 94%, в то время как у больных с остаточной опухолью молочной железы – только 68% [15]. Из этого

следует, что основной целью НПХТ при ТНРМЖ является достижение полной морфологической регрессии. Вопрос наиболее оптимальной схемы НПХТ при ТНРМЖ остается открытым. По данным литературы, в лечении данного подтипа опухоли распространено использование комбинации антрациклинов и таксанов [16]. В этом плане очень показательным является исследование GEPARTRIO. В этом исследовании применялась комбинация ТАС (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид). Из 2072 включенных в исследование пациенток у 509 был ТНРМЖ. У 39% пациенток с ТНРМЖ был отмечен полный патоморфологический ответ [17]. Вопрос об одновременном или последовательном использовании таксанов и антрациклинов остается открытым.

Продолжается изучение ответа ТНРМЖ на другие схемы химиотерапии. В литературе имеются сообщения об эффективности схем эрибулина + карбоплатин и паклитаксела + карбоплатин при местнораспространенном ТНРМЖ стадий T1N1–3, T2–4N0–3 [18]. В исследование была включена 61 пациентка. Все пациентки получили НПХТ в 2 разных режимах: в 1-й группе пациенткам проводилась химиотерапия эрибулином в дозе 1,1 мг/м² в 1-е и 8-е сутки 21-дневного цикла в комбинации с карбоплатином АУС6; во 2-й группе – химиотерапия паклитакселом в дозе 80 мг/м² в 1-е и 8-е сутки 21-дневного цикла в комбинации с карбоплатином АУС6. 24 пациенткам в 1-й группе и 27 пациенткам во 2-й группе были проведены хирургические вмешательства в различных объемах. Частота полного патоморфологического регресса (урCR) в 1-й группе составила 8 случаев (33%) против 16 случаев (60%) во 2-й группе [18]. Известно, что ТНРМЖ может быть более чувствительным к препаратам платины, особенно, при наличии мутации *BRCA1* [19]. В работе Зикирходжаева А.Д. и соавт. представлены результаты проспективного исследования. [20] с 2012 по 2016 гг. Оценивалась эффективность схем неoadъювантной химиотерапии больных ТНРМЖ в дозоуплотненном режиме с использованием препаратов платины и таксанов. В исследовании участвовали 40 пациенток с ТНРМЖ. Период наблюдения составил 4 года. В возрасте до 40 лет было 11 пациенток (27,5%), среди них с наличием мутации *BRCA-1, -2, CHEK* – 4 пациентки. Всем больным проводилась НПХТ в различных режимах. После НПХТ пациенткам проводилось хирургическое лечение. В лечении использовались две схемы: АС (доксорубин+циклофосфан)+Т (таксаны) и 2-я схема – еженедельное введение доксорубина 25 мг/м², цисплатина 30 мг/м² и паклитаксела 100 мг/м². Полный патоморфологический ответ при схеме АС+Т получен в 50,0±7,9% случаев; при дозоуплотненном

режиме (2-я схема) составил $62,5 \pm 12,5\%$. Проведенное исследование показало высокую эффективность данных схем лечения. За время наблюдения (22 мес) прогрессирование было выявлено у 2 пациенток при 1-й схеме и у 1 пациентки при 2-й схеме лечения. Локальные рецидивные опухоли и отдаленные висцеральные метастазы отмечены у пациентов с остаточной опухолью после проведенной НПХТ. Стоит отметить, что 2-летняя безрецидивная выживаемость среди всех пациентов составила 92,5%, а общая – 95%, независимо от наличия BRCA-мутации [20].

Известно, что для BRCA-ассоциированного рака характерны дефекты репарации ДНК. Следовательно, для данного подтипа рака более эффективными считаются цитостатики, вызывающие различные повреждения ДНК злокачественных клеток, а именно, производные платины [21]. Использование в неoadъювантном режиме цисплатина позволило достичь полного патоморфологического ответа у 23% больных с ТНРМЖ [21].

В исследовании GeparSixto, проводимом Loibl S. и соавт., представлен анализ частоты полных патоморфологических ответов при добавлении препаратов платины к таксан- и антрациклин-содержащим схемам в лечении ТНРМЖ [22]. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие таксаны, липосомальный доксорубин и карбоплатин. Срок наблюдения 47 мес. В исследовании участвовали 193 пациентки с ТНРМЖ, у 42 из них имелась мутация BRCA. По результатам исследования, у 95% женщин был выявлен полный клинический и патоморфологический ответ при использовании в лечении схемы таксаны+карбоплатин [22].

Высокая эффективность терапии ТНРМЖ зарегистрирована при использовании сочетания антрациклинов и таксанов. При проведении 4 курсов химиотерапии по схеме FAC с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела лечебный патоморфоз IV степени был достигнут в 45% случаев ТНРМЖ [23].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что добавление препаратов платины к таксан- и антрациклин-содержащим схемам лечения больных ТНРМЖ позволяет повысить частоту полного лечебного патоморфоза.

Хотелось бы осветить роль адъювантной химиотерапии в лечении ТНРМЖ. Адъювантная ПХТ (АПХТ) воздействует на occultные метастазы и, как результат, значительно увеличивает сроки до прогрессирования заболевания.

В исследовании BCIRG 001 была проведена оценка эффективности схем АПХТ TAC и FAC [24]. В данное исследование была включена 1491 паци-

ентка, у 192 больных был ТНРМЖ. Среди пациентов с ТНРМЖ отмечалось увеличение показателей 3-летней выживаемости при использовании схемы TAC – 74% против 60% при схеме FAC [24].

В еще одном крупном исследовании, CALGB, 9344 пациенткам с наличием регионарных метастазов назначали 4 курса АПХТ по схеме AC, после чего была рандомизация на группу монотерапии паклитакселом (4 курса) и группу динамического наблюдения [25]. Добавление паклитаксела в адъювантное лечение достоверно приводило к повышению безрецидивной выживаемости пациенток с ТНРМЖ на 30% [25].

В исследовании Gerber B., Eidtmann H., Rezaei M., et al. было проведено сравнение эффективности сочетания ингибитора ангиогенеза бевацизумаба с антрациклин- и таксансодержащей ХТ и ХТ без бевацизумаба в неoadъювантном режиме [26]. По данным этого исследования, полный патоморфологический ответ получен в 75,2% случаев в группе с бевацизумабом [26].

Бевацизумаб также применяется в терапии метастатического ТНРМЖ. E2100 – первое исследование, показавшее большой потенциал в использовании бевацизумаба в лечении ТНРМЖ [27]. В исследовании предполагалось сравнить эффективность терапии паклитакселом и комбинации паклитаксела с бевацизумабом в качестве первой линии в терапии диссеминированного РМЖ. Общая выживаемость была значительно выше в группе, получающей комбинированную терапию с использованием бевацизумаба. Продолжительность жизни до прогрессирования составила 10,6 мес в группе с комбинированной терапией и 5,3 мес в группе с монотерапией паклитакселом [27].

Современные тенденции в лечении ТНРМЖ

Актуальным направлением онкологии является поиск новых таргетных препаратов, используемых в лечении ТНРМЖ. Большой интерес для ученых представляет изучение ингибиторов PARP в лечении ТНРМЖ.

Имеются сообщения об успешном применении одного из ингибиторов PARP – велипариба, который представляет новый низкомолекулярный активный ингибитор PARP-1, PARP-2 с Ki5 и 3 нМ [28]. В исследованиях на культурах клеток велипариб значительно повышает чувствительность опухолевых клеток к препаратам платины и циклофосфамида. Liu J. и соавт. изучали эффективность олапариба в комбинации с цедирианибом при раке яичников и ТНРМЖ [28]. Оценивали возможность применения ингибиторов PARP в комбинации с гемцитабином и карбоплатином при метастатическом

ТНРМЖ. С учетом сходства BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака, последний может быть высокочувствительным к ингибиторам PARP [29].

Исследуется антиандрогенная терапия в лечении ТНРМЖ. В работе Valerie N. Barton и соавт. показана возможность комбинация антиандрогена бикалутамида с ингибиторами PI3K при мутации PI3K в опухолях ТНРМЖ [30].

Из таргетной терапии стоит отметить класс эпителинов – препарат Иксабепилон. Иксабепилон является аналогом истинного эпителина-В, позволяющим преодолеть лекарственную резистентность после применения схем, включающих антрациклины, таксаны и капецитабин, т. е. у предлеченных больных [31]. RUSSCO рекомендует использовать эту группу препаратов в лечении больных ТНРМЖ при наличии резистентности к антрациклин/таксан-содержащей химиотерапии. Sparano J. A., Vrdoljak E. и соавт сообщили о результатах рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность схем иксабепилон в комбинации с капецитабином против капецитабина в монорежиме, у больных, имеющих прогрессирование на антрациклин/таксан-содержащей НПХТ [32]. В исследовании участвовала 1221 пациентка. В первой группе пациенты получали иксабепилон в сочетании с капецитабином, во второй группе капецитабин в монорежиме. По данным исследования, время до прогрессирования составляло 6,2 мес в 1 группе и 4,2 мес во 2 группе, частичный ответ был получен в 1 группе у 43% и у 2 группы в 29% случаев соответственно. У 187 (15,3%) пациенток с ТНРМЖ использование этой комбинации препаратов значительно увеличило частоту объективных ответов с 9 до 27%, а выживаемость без прогрессии – с 2,1 до 4,1 мес. [32].

Однако, несмотря на эффективность, данная схема лечения имела свои побочные эффекты, которые отмечались почти у трети пациентов. Сенсорная нейропатия была наиболее распространенным нежелательным явлением. Нейропатия 3–4-й степени отмечалась у 3% пациентов. У 14% пациентов наблюдалась нейтропения 3–4-й степени, фебрильная нейтропения была выявлена у 1% пациентов [32].

В литературе встречаются данные о применении в лечении больных с ТНРМЖ эверолимуса (RAD001) – ингибитора mTOR [33]. Торможение mTOR опосредовано повышает таксан-индуцированную цитотоксичность в клетках РМЖ *in vitro* и *in vivo* [33]. В исследовании II фазы I. Mayer и соавт. у 35 из 55 пациенток с ТНРМЖ применяли комбинацию паклитаксела, цисплатина и эверолимуса [33]. Авторы выявили, что добавление эверолимуса в лечение ТНРМЖ достоверно не улучшает результаты лечения [33].

Иммунотерапия ТНРМЖ

В последнее время признано, что опухолевое микроокружение является одним из главных факторов опухолевой прогрессии и лекарственной устойчивости. Иммунотерапия является перспективным направлением поиска новых путей в лечении пациентов со злокачественными опухолями. Основной целью иммунотерапии является регулирование иммунного контроля над опухолевыми клетками [34, 35, 36].

Абсолютное число опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL's лимфоцитов I типа) имеет важное значение в обеспечении потенциальной иммунной защиты организма от опухоли [37,38,39]. Нарастание числа TIL's наиболее выражено при ТНРМЖ. Патогенетический путь через экспрессию PD-1/PDL1-играет главную роль в иммунном ответе на рост опухоли. В результате исследований по оценке наличия PD-1 на TIL и PD-L1 на опухолевых клетках РМЖ было обнаружено, что иммунные чек-пойнт-протеины повышено экспрессируются при многих видах РМЖ, но особенно часто при трижды негативном раке [40, 41]. Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности до 50% TIL, а PD-L1 присутствует на 45% клеток РМЖ. Когда Т-клетка осуществляет взаимодействие через рецептор PD-1 с соответствующим рецептором на антигенпрезентирующих клетках (АПК) или опухолевой клетке (например, PD-L1), эта Т-клетка инактивируется [40, 41]. В 2014 г. были опубликованы результаты исследования 1-й фазы анти-PD-L1 моноклонального антитела MPDL3280A в лечении метастатического ТНРМЖ [40]. В настоящее время проводятся международные клинические исследования по лечению пациентов с PD-L1 позитивным ТНРМЖ с использованием препарата атезолизумаба [41, 42, 43]. Атезолизумаба представляет собой гуманизированное анти-PD-L1 антитело, ингибирующее присоединение PD-L1 к PD-1 и B7.1, но оставляющее сцепление PD-L2/Pd-1 интактным [41, 42, 43]. В исследованиях планируется оценить эффективность комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселом при метастатическом ТНРМЖ. Набор пациентов в исследования продолжается.

Наб-паклитаксел характеризуется высокой противоопухолевой активностью [6].

В 2019 г. атезолизумаб включен в клинические рекомендации Ассоциации онкологов и радиологов. Показанием к применению наб-паклитаксела является неоперабельный местнораспространенный или метастатический ТНРМЖ в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1. В настоящее время ведется клиническое исследование по изучению эффективности назначения атезолизумаба в послеопераци-

онном адьювантном режиме [47]. Многие вопросы иммунотерапии продолжают изучаться, разрабатываются способы модификации опухолевой иммунной среды с целью улучшения прогноза лечения опухолей, не содержащих TIL.

К сожалению, у большинства пациентов на фоне проводимого медикаментозного лечения отмечается прогрессирование процесса. К актуальным направлениям развития иммунотерапии относится поиск прогностических и предиктивных маркеров эффективности медикаментозного лечения, которые помогут индивидуализировать подходы к иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные молекулярно-биологические особенности ТНРМЖ и распространенность процесса обуславливают полиморфизм возможных подходов к лечению данного подтипа рака.

Ни один из существующих подходов на сегодняшний день, к сожалению, не обеспечивает стабильно-

го результата. Неоадьювантная системная терапия является важнейшим этапом лечения, позволяющим перевести опухоль в операбельное состояние. Эффективность используемых лекарственных средств оценивается путем повторного морфологического исследования. По данным анализа современных публикаций отечественных и зарубежных авторов можно сделать вывод о том, что использование ПХТ ТНРМЖ в неоадьювантном и адьювантном режимах, с включением в схему лечения антрациклинов, таксанов в дозоуплотненном режиме и препаратов платины, позволяет в большинстве случаев достигнуть полного клинического и гистологического ответа, а также повысить безрецидивную и общую выживаемость больных. Эти режимы более предпочтительны по сравнению со стандартным трехнедельным режимом введения. Приоритетными направлениями в лечении ТНРМЖ являются поиск новых схем химиотерапии, таргетных препаратов, дальнейшее изучение структуры и функции иммунной микросреды опухоли и, как следствие, создание новых иммуномодулирующих препаратов.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2018.
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11; 363(20):1938–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>
3. Поддубная И. В., Карселадзе Д. А. Клиническая характеристика тройного негативного рака молочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2010; 21(1(79)):71–76.
4. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Лечение рака молочной железы. Клинико-биологическое обоснование. М.: СИМК, 2017.
5. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb; 9(1):29–33. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.005>
6. Пак Д. Д., Рассказова Е. А., Данилова Т. В. Подтипы рака молочной железы, Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;(3–4):13–19.
7. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, et al. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15; 14(24):8010–8018. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1208>
8. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu M-F, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7; 100(9):672–679. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn123>
9. Battula VL, Shi Y, Evans KW, Wang R-Y, Spaeth EL, Jacamo RO, et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest*. 2012 Jun 1; 122(6):2066–2078. <https://doi.org/10.1172/jci59735>
10. Смирнова И. А., Енилеева А. А., Матчук О. Н., Замулаева И. А. Рак молочной железы и опухолевые стволовые клетки. обзор. *Радиация и риск (бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2016; 25(4):31–47. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2016-25-4-31-47>
11. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Любота Р. В., Аникусько Н. Ф., Любота И. И. Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;(3):14–19.
12. Reuben JM, Lee B-N, Gao H, Cohen EN, Mego M, Giordano A, et al. Primary breast cancer patients with high risk clinicopathologic features have high percentages of bone marrow epithelial cells with ALDH activity and CD44+CD24lo cancer stem cell phenotype. *European Journal of Cancer*. 2011 Jul 1; 47(10):1527–1536. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.011>
13. Сивак Л. А., Лялькин С. А., Майданевич Н. Н., Климанов М. Ю., Аскольский А. В., Касап Н. В. Трижды негативный рак грудной железы: современный взгляд на проблему. *Клиническая онкология*. 2013; 3(11):60–62.
14. Манихас А. Г., Бабешкин Р. Н., Палтуев Р. М., Манихас Г. М. Место неоадьювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016; 12(2):26–34. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-2-26-34>
15. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative

- breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature Medicine*. 2018 May; 24(5):628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
16. Minckwitz G von, Blohmer J-U, Raab G, Lohr A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Annals of Oncology*. 2005 Jan 1; 16(1):56–63. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi001>
17. Криворотько П. В., Жильцова Е. К., Гиголаева Л. П., Хаджиматова Ш. М., Дашян Г. А., Зернов К. Ю., и др. Сравнительная характеристика различных схем неоадъювантной полихимиотерапии трижды негативного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13(4):19–23. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-4-19-23>
18. Игнатова Е. О., Фролова М. А., Петровский А. В., Стенина М. Б., Глазкова Е. В., Крохина О. В. и др. Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Злокачественные опухоли*. 2016; 4(20):49–57. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-49-57>
19. Зикиряходжаев А. Д., Фролова М. А., Рассказова Е. А., Глазкова Е. В. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13(2):20–26. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-20-26>
20. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May 1; 115(2):359–363. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0128-9>
21. Minckwitz G von, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Jun 1; 15(7):747–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3)
22. Секундова М. А., Сдвижков А. М., Борисов В. И. Современные возможности химиотерапии трижды негативного рака молочной железы (обзор литературы). *Современная онкология*. 2014; 16(1):7–12.
23. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J-P, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jan 1; 14(1):72–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70525-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70525-9)
24. Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2014 Aug 1; 32(22):2311–2317. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7142>
25. Gerber B, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Second day endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG 44). *JCO*. 2011 May 20; 29(15_suppl):1006. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.1006
26. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO*. 2011 Oct 11; 29(32):4286–4293. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1255>
27. Liu JF, Tolaney SM, Birrer M, Fleming GF, Buss MK, Dahlberg SE, et al. A Phase 1 trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2013 Sep 1; 49(14):2972–2978. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.020>
28. Ossovskaya V, Koo IC, Kaldjian EP, Alvares C, Sherman BM. Upregulation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Triple-Negative Breast Cancer and Other Primary Human Tumor Types. *Genes & Cancer*. 2010 Aug 1; 1(8):812–821. <https://doi.org/10.1177/1947601910383418>
29. Barton VN, Gordon MA, Richer JK, Elias A. Anti-androgen therapy in triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 Jul; 8(4):305–308. <https://doi.org/10.1177/1758834016646735>
30. Ma CX, Cai S, Li S, Ryan CE, Guo Z, Schaiff WT, et al. Targeting Chk1 in p53-deficient triple-negative breast cancer is therapeutically beneficial in human-in-mouse tumor models. *J Clin Invest*. 2012 Apr 2; 122(4):1541–1552. <https://doi.org/10.1172/JCI58765>
31. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone Plus Capecitabine Versus Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *JCO*. 2010 Jun 7; 28(20):3256–3263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244>
32. Mayer I, Burris H, Bendell J, Means-Powell J, Arteaga C, Shyr Y, et al. A Phase Ib Trial of RAD001, an mTOR Inhibitor, with Weekly Cisplatin and Paclitaxel in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*. 2009 Dec 15; 69(24 Supplement):3093. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS-09-3093>
33. Ali HR, Provenzano E, Dawson S-J, Blows FM, Liu B, Shah M, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *Annals of Oncology*. 2014 Aug 1; 25(8):1536–1543. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu191>
34. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *JCO*. 2016 Feb 4; 34(9):987–1011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8427>
35. Tsai M-J, Chang W-A, Huang M-S, Kuo P-L. Tumor Microenvironment: A New Treatment Target for Cancer. *ISRN Biochem* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/351959>
36. Ali HR, Chlon L, Pharoah PDP, Markowitz F, Caldas C. Patterns of Immune Infiltration in Breast Cancer and Their Clinical Implications: A Gene-Expression-Based Retrospective Study.

PLOS Medicine. 2016 Dec 13; 13(12): e1002194. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002194>

37. Хайтов Р. М., Кадаидзе З. Г. Иммуитет и рак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.

38. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В., Криворотко П.В., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. и др. Перспективы иммунотерапии рака молочной железы. Медицинский Совет. 2018;(19):12–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-12-16>

39. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov; 515(7528):558–562. <https://doi.org/10.1038/nature13904>

40. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 29; 379(22):2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>

41. Протокол СО 41101 Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы для изучения ипатасертиба в комбинации с атезолизума-

бомипаклитакселом у пациентов с местно-распространенным нерезектабельным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы. Протокол СО 41101 Номер и дата РКИ: № 489 от 05.09.2019 Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

42. Протокол МО39196 Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое III фазы по изучению атезолизумаба (антитело к PD-L1) в комбинации с паклитакселом в сравнении с комбинацией плацебо с паклитакселом у пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы по поводу которого ранее не проводилось лечение. 01.08.2017–01.05.2021. РКИ № 292 от 30.05.2017.

43. Протокол BIG 16–05/AFT-27/WO39391 Многоцентровое рандомизированное, открытое исследование III фазы атезолизумаба (антитело к PD-L1) в комбинации с адьювантной химиотерапией у пациентов с операбельным трижды негативным раком молочной железы 06.07.2018–31.05.2022 РКИ № 318 от 06.07.2018 Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

References

1. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow, 2018. (In Russian).
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11; 363(20):1938–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>
3. Poddubnaya IV, Karseladze DA. Clinical characteristics of triple negative breast cancer. *Journal of N. N. Blokhin RCRC*. 2010; 21(1(79)):71–76.
4. Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer treatment. Clinical and biological study. Moscow: SIMK, 2017.
5. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb; 9(1):29–33. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.005>
6. Pak DD, Rasskazova EA, Danilova TV. Subtypes of breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2012;(3–4):13–19.
7. Schneider BP, Winer EP, Foulkes WD, Garber J, Perou CM, Richardson A, et al. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15; 14(24):8010–8018. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1208>
8. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu M-F, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7; 100(9):672–679. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn123>
9. Battula VL, Shi Y, Evans KW, Wang R-Y, Spaeth EL, Jacamo RO, et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest*. 2012 Jun 1; 122(6):2066–2078. <https://doi.org/10.1172/jci59735>
10. Smirnova IA, Enileeva AA, Matchuk ON, Zamulaeva IA. Breast

cancer and tumor stem cells. Review. *The Bulletin «Radiation and Risk»*. 2016; 25(4):31–47. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2016-25-4-31-47>

11. Shchepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV, Anikus'ko NF, Lyubota II. The clinical significance of breast cancer stem cells (review of literature). *Tumors of female reproductive system*. 2014;(3):14–9.
12. Reuben JM, Lee B-N, Gao H, Cohen EN, Mego M, Giordano A, et al. Primary breast cancer patients with high risk clinicopathologic features have high percentages of bone marrow epithelial cells with ALDH activity and CD44+CD24^{lo} cancer stem cell phenotype. *European Journal of Cancer*. 2011 Jul 1; 47(10):1527–1536. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.011>
13. Sivak LA, Lyal'kin SA, Maidanevich NN, KlimanovMYu, Askol'skii AV, Kasap NV. Triple negative breast cancer: current view on the problem. *Clinical Oncology*. 2013; 3(11):60–62.
14. Manikhas AG, Babeshkin RN, Paltuev RM, Manikhas GM. The role of neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer in St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary. *Tumors of female reproductive system*. 2016; 12(2):26–34. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2016-12-2-26-34>
15. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature Medicine*. 2018 May; 24(5):628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
16. Minckwitz G von, Blohmer J-U, Raab G, Lohr A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Annals of Oncology*. 2005 Jan 1; 16(1):56–63. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi001>
17. Krivorot'ko PV, Zhil'tsova EK, Gigolaeva LP, KhadzhimatovaShM,

- Dashyan GA, Zernov KYu, et al. Comparative analysis of different neoadjuvant chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2017; 13(4):19–23. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-4-19-23>
18. Ignatova EO, Frolova MA, Petrovskii AV, Stenina MB, Glazkova EV, Krokhina OV, et al. evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer. *Malignant tumors*. 2016; 4(20):49–57. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-49-57>
19. Zikiryakhodzhayev AD, Frolova MA, Rasskazova EA, Glazkova EV. Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2017; 13(2):20–26. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-20-26>
20. Byrski T, Huzarski T, Dent R, Gronwald J, Zuziak D, Cybulski C, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *BreastCancerResTreat*. 2009 May 1; 115(2):359–363. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0128-9>
21. Minckwitz G von, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *TheLancetOncology*. 2014 Jun 1; 15(7):747–756. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3)
22. Sekundova MA, Sdvizhkov AM, Borisov VI. New chemotherapy options for triple-negative breast cancer (review of literature). *Journal of modern oncology*. 2014; 16(1):7–12.
23. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J-P, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *TheLancetOncology*. 2013 Jan 1; 14(1):72–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70525-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70525-9)
24. Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J ClinOncol*. 2014 Aug 1; 32(22):2311–2317. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7142>
25. Gerber B, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Secondary endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG 44). *JCO*. 2011 May 20; 29(15_suppl):1006. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.1006
26. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *JCO*. 2011 Oct 11; 29(32):4286–4293. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1255>
27. Liu JF, Tolaney SM, Birrer M, Fleming GF, Buss MK, Dahlberg SE, et al. A Phase 1 trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer. *EuropeanJournalofCancer*. 2013 Sep 1; 49(14):2972–2978. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.020>
28. Ossovskaya V, Koo IC, Kaldjian EP, Alvares C, Sherman BM. Upregulation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Triple-Negative Breast Cancer and Other Primary Human Tumor Types. *Genes&Cancer*. 2010 Aug 1; 1(8):812–821. <https://doi.org/10.1177/1947601910383418>
29. Barton VN, Gordon MA, Richer JK, Elias A. Anti-androgen therapy in triple-negative breast cancer. *TherAdvMedOncol*. 2016 Jul; 8(4):305–308. <https://doi.org/10.1177/1758834016646735>
30. Ma CX, Cai S, Li S, Ryan CE, Guo Z, Schaiff WT, et al. Targeting Chk1 in p53-deficient triple-negative breast cancer is therapeutically beneficial in human-in-mouse tumor models. *J ClinInvest*. 2012 Apr 2; 122(4):1541–1552. <https://doi.org/10.1172/JCI58765>
31. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone Plus Capecitabine Versus Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *JCO*. 2010 Jun 7; 28(20):3256–3263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244>
32. Mayer I, Burris H, Bendell J, Means-Powell J, Arteaga C, Shyr Y, et al. A Phase Ib Trial of RAD001, an mTOR Inhibitor, with Weekly Cisplatin and Paclitaxel in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *CancerRes*. 2009 Dec 15; 69(24 Supplement):3093. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS-09-3093>
33. Ali HR, Provenzano E, Dawson S-J, Blows FM, Liu B, Shah M, et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *AnnalsofOncology*. 2014 Aug 1; 25(8):1536–1543. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu191>
34. Dizon DS, Krilov L, Cohen E, Gangadhar T, Ganz PA, Hensing TA, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *JCO*. 2016 Feb 4; 34(9):987–1011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8427>
35. Tsai M-J, Chang W-A, Huang M-S, Kuo P-L. Tumor Microenvironment: A New Treatment Target for Cancer. *ISRN Biochem* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/351959>
36. Ali HR, Chlon L, Pharoah PDP, Markowitz F, Caldas C. Patterns of Immune Infiltration in Breast Cancer and Their Clinical Implications: A Gene-Expression-Based Retrospective Study. *PLOS Medicine*. 2016 Dec 13; 13(12): e1002194. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002194>
37. Khaitov RM, Kadaidze ZG. *Immunity and cancer*. Moscow. GEOTAR-Media, 2018.
38. Semiglazov VF, Tseluiko AI, Donskikh RV, Krivorot'ko PV, Dashyan GA, Semiglazov VV, et al. Future prospects for breast cancer immunotherapy. *Medical Council*. 2018;(19):12–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-19-12-16>
39. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loria Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov; 515(7528):558–562. <https://doi.org/10.1038/nature13904>
40. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Neg-

ative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 29; 379(22):2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>

41. Protocol CO 41101 Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial to study ipatasertib in combination with atezolizumab and paclitaxel in patients with locally advanced unresectable or metastatic triple negative breast cancer. Protocol SO 41101 number and date of RCT: No. 489 of 05.09.2019 F. Hoffmann-La Roche Ltd.

42. MO39196 Protocol a Multicenter randomized placebo-controlled phase III double-blind study of atezolizumab

(PD-L1 antibody) in combination with paclitaxel compared to a combination of placebo and paclitaxel in patients with inoperable locally advanced or metastatic triple negative breast cancer for which no previous treatment has been performed. 01.08.2017–01.05.2021. RCT #292 dated 30.05.2017.

43. Protocol BIG 16–05/AFT-27/WO39391 Multicenter randomized, open label phase III trial of atezolizumab (antibody to PD-L1) in combination with adjuvant chemotherapy in patients with operable triple negative breast cancer 06.07.2018–31.05.2022 RCT # 318 of 06.07.2018 F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Информация об авторах:

Харитонов Алёна Андреевна – научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5143>

Смирнова Ия Алексеевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9172-9598>, Researcher ID: U4570-2018(WoS), Scopus: 13405418300

Киселева Марина Викторовна – д.м.н., заведующий отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация.

Information about authors:

Alena A. Kharitonova – researcher of the department of new medical technologies with the group of treatment of breast diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5143>

Iya A. Smirnova – Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the department of new medical technologies with the group of treatment of breast diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9172-9598>, Researcher ID: U4570-2018(WoS), Scopus: 13405418300

Marina V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), head of the department of new medical technologies with the group of treatment of breast diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation.

Участие авторов:

Харитонов А.А. – написание текста, обработка материала, научное редактирование, техническое редактирование, оформление библиографии.

Смирнова И.А. – обработка материала, научное редактирование.

Киселева М.В. – научное редактирование.

Authors contribution:

Kharitonova A.A. – text writing, material processing, scientific editing, technical editing, bibliography design.

Smirnova I.A. – material processing, scientific editing.

Kiseleva M.V. – scientific editing.