Современные подходы к терапии распространенного тройного негативного рака молочной железы (Строяковский Д.Л.)

Рак молочной железы – лидер среди всех злокачественных новообразований у женщин.[1]

Однороден ли тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ)?[2-7]

• На основании результатов ИГХИ подгруппа ТНРМЖ считалась единым целым, однако, молекулярное профилирование выявило неожиданно высокий уровень неоднородности.
• Полученные в ходе исследований данные продемонстрировали, что ТНРМЖ не является единым заболеванием, а охватывает множество подтипов с выраженной гистопатологической, транскриптомной и геномной неоднородностью.

ИГХИ – иммуногистохимическое исследование

Использование разнообразия ТНРМЖ может помочь выявить новые пути, способные стать терапевтическими мишенями.

Молекулярно-биологический подтип – ключ к стратегии лекарственной терапии РМЖ (Таблица 1).

Таблица 1. Подходы к терапии в зависимости от молекулярно-биологического подтипа[8]

Подтип РМЖ	Неоадъювантная	Адъювантная	Лечение мРМЖ
Люминальный А	АС, затем доцетаксел/паклитаксел	ГТ для всех, ХТ индивидуально	ГТ ± таргетная терапия, ХТ индивидуально
Люминальный В HER-2-		ГТ для всех, ХТ для большинства	
Люминальный В HER-2+	АС, затем доцетаксел/паклитаксел + трастузумаб ± пертузумаб ИЛИ доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб ± пертузумаб	Анти-HER-2 терапия, ГТ, ХТ	Анти-HER-2 терапия, ГТ, ХТ
Нелюминальный HER-2+		Анти-HER-2 терапия, ХТ	Анти-HER-2 терапия, ХТ
Тройной негативный	АС, затем паклитаксел ± карбоплатин	ХТ	ХТ ± таргетная иммунотерапия

мРМЖ – метастатический РМЖ, ГТ – гормональная терапия, АС – доксорубицин + циклофосфамид

Выживаемость при ТНРМЖ значимо ниже даже в случае ранних стадий заболевания.[9]

На текущий момент стандарта ХТ 1-й линии мТНРМЖ нет.[10]

Ключевые аспекты лекарственной терапии мТНРМЖ[10, 11]

• Контингент пациентов, нуждающихся в проведении системной терапии метастатической формы болезни, чрезвычайно велик – в ~ ½ случаев «раннего» РМЖ возникают отдаленные метастазы.
• Не существует стандартных подходов как 1-й, так и последующих линий ХТ.
• Рекомендуется последовательное назначение химиопрепаратов в монотерапии.
• Не рекомендуется комбинировать между собой антрациклины, таксаны, винорелбин, капецитабин.

Режимы на основе платины продемонстрировали улучшение показателя выживаемости без прогрессирования (ВБП) при ТНРМЖ, но улучшения показателя общей выживаемости (ОВ) в данной когорте пациентов не было продемонстрировано (медиана ОВ – 19,6 мес.).[12]

При применении схемы терапии цисплатин + гемцитабин продемонстрировано улучшение показателя ВБП при ТНРМЖ, однако не было продемонстрировано улучшения показателя ОВ.[13]

Согласно результатам мета-анализа, представившего самую большую популяцию пациентов, рандомизированных для лечения мТНРМЖ (n=621), добавление бевацизумаба к ХТ в 1-й линии терапии значительно улучшало ВБП, но не ОВ (медиана ВБП – 8,1 мес. по сравнению с 5,4 мес. в группе ХТ, медиана ОВ – 18,9 мес. и 17,5 мес. соответственно).[14]

По данным многоцентрового исследования II фазы, применение комбинации паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб в 1-й линии терапии мТНРМЖ (n=46) привело к достижению первичной конечной точки: частота объективного ответа – 65,2%, из которых полных ответов – 15,2%, частичных ответов – 50%; медиана ВБП – 10,3 мес., медиана ОВ – 25,7 мес.; зарегистрирован 1 летальный исход по причине фебрильной нейтропении.[15]

Применение олапариба в терапии мРМЖ у пациентов с герминальными мутациями BRCA продемонстрировало существенное ↑ ВБП, однако результаты ОВ оказались недостоверны; под-анализ исследования показал выраженную эффективность олапариба при ТНРМЖ.[16]

Исследования для персонализации терапии[10]

Кому?	Что?	Где?	Как?
Пациентам с мТНРМЖ, не получавшим лечение по поводу метастатической болезни	Целесообразно определение уровня экспрессии PD-L1	В первичной опухоли или биопсийном материале из метастатического очага	Методом иммуногистохимии (ИГХ) одним из доступных тестов

Тесты – не просто различные антитела, для каждого из них имеется соответствующая система и протокол.

Аналитическая гармонизации иммуногистохимических анализов PD-L1 при мТНРМЖ[17]

Дизайн исследования

Экспрессию PD-L1 оценивали с использованием SP142* с пороговым значением IC≥1% и 22C3 с пороговыми значениями CPS≥1 и CPS≥10.

Результаты

Общий процент согласованности (ОПС): 64% для SP142 по сравнению с 22C3.

Ключевые результаты
• Соответствие между анализами было ниже требуемого (ОПС <90%) и анализы были не эквивалентны.
• Анализы позволяют идентифицировать различные исследуемые совокупности пациентов.
**Также исследовался SP263 с пороговым значением IC≥1%.*

Атезолизумаб – расчет показателя IC с использованием теста Ventana SP142:[18]
• оценивается % показателя площади опухоли, занятой PD-L1 окрашенными (любой интенсивности) IC;
• включает лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты;
• представлен в виде % площади.

Исследование IMpassion130[19]
Пациенты с метастатическим или неоперабельным местно-распространенным ТНРМЖ, не получавшие ранее ХТ по поводу метастатической болезни, были разделены на группы для получения комбинации атезолизумаб + nab-паклитаксел (1-я группа) или плацебо + nab-паклитаксел (2-я группа).
Результаты
Медиана ВБП:
• в общей популяции: 7,2 мес. в 1-й группе и 5,5 мес. во 2-й группе;
• в PD-L1+ популяции: 7,5 мес. в 1-й группе и 5,0 мес. во 2-й группе.

Медиана ОВ:[20]
• в общей популяции: 21,0 мес. в 1-й группе и 18,7 мес. во 2-й группе;
• в PD-L1+ популяции (IC >1%): 25,4 мес. в 1-й группе и 17,9 мес. во 2-й группе.

Комбинация атезолизумаб + паклитаксел не улучшала показатели ВБП и ОВ у пациентов с местно-распространенным/метастатическим ТНРМЖ (в связи с чем не была зарегистрирована FDA).[21]

Пембролизумаб (Китруда®) – расчет комбинированного показателя позитивности (CPS) с использованием теста Agilent 22C3:[22]
• оценивается количество PD-L1-окрашенных клеток относительно всех опухолевых клеток;
• включает опухолевые клетки (как с полной, так и с частичной окраской мембраны), лимфоциты и макрофаги, за исключением гранулоцитов и плазматических клеток;
• указывается в виде числа (не %).

Исследование KEYNOTE-355[23]
• Пациенты с ранее нелеченым, местно-рецидивирующим неоперабельным или мТНРМЖ были разделены на группы для получения комбинации пембролизумаб + ХТ (nab-паклитаксел, паклитаксел, гемцитабин + карбоплатин) или плацебо + nab-паклитаксел.
• Факторы стратификации: тип ХТ в ходе исследования, PD-L1-статус опухоли, предшествующее лечение химиопрепаратами того же класса в (нео)адъювантном режиме (да/нет).
Результаты
• Медиана ВБП у пациентов с PD-L1 CPS≥10: 9,7 мес. в группе пембролизумаб + ХТ и 5,6 мес. в группе плацебо + ХТ (HR – 0,65).
• Медиана ОВ у пациентов с PD-L1 CPS≥10: 23,0 мес. в группе пембролизумаб + ХТ и 16,1 мес. в группе плацебо + ХТ (HR – 0,73).

• CPS≥10 – разумный предел для определения популяции пациентов с мТНРМЖ с ожидаемой пользой от лечения комбинацией пембролизумаб + ХТ.[24]
• ВБП в зависимости от химиотерапевтического партнёра[25]: наблюдается существенное ↑ медианы ВБП у пациентов с PD-L1 CPS≥10, получающих nab-паклитаксел и паклитаксел по сравнению с пациентами, получающими комбинированную ХТ (гемцитабин + карбоплатин).
• Применение иммунотерапии (пембролизумаба) имеет эффект в комбинации с монотерапией таксанами у больных с CPS≥10. Это больные, ранее непредлеченые ХТ (de novo IV ст.) и с поздним прогрессированием (когда можно повторить таксаны).
HR – соотношение риска первой группы к риску второй группы

Пембролизумаб (Китруда®) + ХТ – один из предпочтительных вариантов 1-й линии терапии ТНРМЖ.[26]

Гетерогенность ТНРМЖ и ОВ*
• Basal TNBC, G3, Ki67↑, CK5↑, P53 mut, BRCA1±, immune active (PD-L1>10 CPS) or TILs→ de novo IV ст. или позднее прогрессирование, таксаны + пембролизумаб, медиана ОВ ~ 2,5 года.
• Basal TNBC, G3, Ki67↑, CK5↑, P53 mut, BRCA1±, immune desert (PD-L1<10 CPS) → таксаны + платина + бевацизумаб, медиана ОВ ~ 2 года.
• Luminal Androgen Positive Apocrine TNBC, G1-2, AR↑, CK5↓, Ki67↓ → последовательная монотерапия, медиана ОВ > 2-х лет.
• Apocrine TNBC, G3, AR↑, CK5↓, Ki67↑ →? (редкий вариант с разнообразным течением).
• Metaplastic TNBC, G3, Ki67↑↑ →? (крайне агрессивный вариант).

**Мнение лектора*

Вопросы терапии ранних стадий рака молочной железы: фокус на тройной негативный фенотип (Болотина Л.В.)

Характеристики больных раком молочной железы (РМЖ)[27, 28]

• В 2019 г. в РФ диагноз «рак молочной железы» впервые был установлен 73918 женщинам.
• Благодаря развитию скрининговых программ, онкологической настороженности врачей первичного звена и возрастающей образованности населения в этом вопросе в 71,8% случаев диагноз устанавливается на I-II ст. (данный показатель в европейских странах составил 63%).
• 5-летняя ОВ достигает 99% при локализованных процессах РМЖ (при условии проведения грамотного лечения).
• В РФ 84,5% пациентов всех стадий получили радикальное лечение: в 66,4% случаев применялось комбинированное лечение и в 33,6% случаев – только хирургическое.

Согласно всем клиническим рекомендациям, как международным, так и отечественным, проведение неоадъювантной терапии показано, начиная со IIA стадии заболевания.

Стратегия выбора терапии больных РМЖ[10]

Целесообразно составлять план лечения на консилиуме с участием врача-хирурга, врача-онколога (химиотерапевта), врача-радиотерапевта с учетом степени распространенности заболевания (стадии), принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов.

Подходы к терапии ранних стадий РМЖ[10]

План лечения предпочтительно индивидуальный, сочетающий различные методы терапии по показаниям: хирургическое лечение, лучевая терапия (ЛТ), системная лекарственная терапия (неоадъювантная/адъювантная).

Хирургическое лечение РМЖ[10]
• Целесообразно выполнение срочного интраоперационного патологоанатомического исследования краев резекции.
• При обнаружении элементов опухоли в краях резекции рекомендуется повторная операция: ререзекция или мастэктомия для достижения «чистоты» краев резекции с целью обеспечения локального контроля над заболеванием.
Хирургический край:
позитивный – опухолевые клетки в линии резекции опухоли;
негативный («чистый») – отсутствие неинвазивного рака на расстоянии >2 мм от края резекции.
• Рекомендуется при выполнении органосохраняющей операции маркировать ложе удаленной опухоли рентгенпозитивными клипсами для визуализации зоны операции во время адъювантной ЛТ.

Лучевая терапия РМЖ[10]
• Рекомендуется всем пациентам, которым выполнена органосохраняющая операция, проведение адъювантной ЛТ для ↓ риска местного рецидива.
• Адъювантная лучевая терапия не влияет на выживаемость.
• Вся оперированная молочная железа должна получить дозу 46-50 Гр за 23-25 фракций или 40-42,5 Гр за 15-16 фракций.
• Лечение проводится 5 раз в неделю.*
• Рекомендуется всем пациентам начать послеоперационный курс дистанционной ЛТ в сроки до 12 недель от даты операции при условии полного заживления операционной раны (если не показана адъювантная ХТ, за исключением постнеоадъювантной терапии).
**Не рекомендуется начинать ЛТ в пятницу, а заканчивать в понедельник, т.к. это ↓ эффективность проводимой терапии.*

Цели системной терапии РМЖ[10, 11]
• Лекарственная терапия (неоадъювантная/адъювантная) рекомендуется для ↓ риска рецидива и смерти.
• Лечение диссеминированного РМЖ рекомендуется с целью улучшения качества жизни и ↑ ее продолжительности.

Подходы к терапии первично операбельного РМЖ*[10]

Рекомендуемая тактика лечения

Биопсия опухоли и подмышечных л/у** с ИГХ-исследованием	НеоадХТ с целью ↓ объема хирургического вмешательства	Частичный или полный эффект, возможна радикальная резекция Частичный эффект или стабилизация, радикальная резекция невыполнима Прогрессирование	Радикальная резекция с определением категории N Радикальная мастэктомия с определением категории N ± реконструктивная операция	Постнеоадъювантная/адъювантная терапия (ХТ, ГТ, анти-HER-2 терапия, ЛТ) в соответствии с ИГХ-характеристиками опухоли и объемом хирургического вмешательства

*$T2N^0M0$, $T2N1M0$, $T3N^0M0$, $T3N1M^0$

**При подозрении на их метастатическое поражение

НеоадХТ – неоадъювантная ХТ

Подходы к терапии первично неоперабельного РМЖ*[10]

Рекомендуемая тактика лечения

Биопсия опухоли и подмышечных л/у** с ИГХ-исследованием	НеоадХТ с целью ↓ объема опухоли и перевода неоперабельного процесса в операбельный	Есть эффект	Радикальная резекция за исключением случаев первичного и вторичного ИО РМЖ	Постнеоадъювантная/адъювантная терапия (ХТ, ГТ, анти-HER-2 терапия, ЛТ) в соответствии с ИХГ-характеристиками опухоли
			Радикальная мастэктомия ± реконструктивная операция	
			Есть эффект↑	
		Нет эффекта	Альтернативный вариант лекарственной терапии или ЛТ	-
			Нет эффекта →	Индивидуальное лечение

*$T3N2M0$, $T4N0-2M0$, $T1-4N3M^0$

**При подозрении на их метастатическое поражение

ИО РМЖ – инфильтративно-отечная форма РМЖ

Подходы к терапии РМЖ[10]

Рекомендуемая последовательность использования различных методов лечения в случае нео-/адъювантной терапии

ХТ			ЛТ по показаниям	-
Антрациклин*	Таксан*	Операция	Гормонотерапия при люминальном РМЖ	-
			Капецитабин может быть назначен при ТНРМЖ и резидуальной опухоли	Постнеоадъювантная терапия
Анти-HER-2 терапия (трастузумаб ± пертузумаб)**			Трастузумаб эмтанзин при HER-2+ РМЖ и резидуальной опухоли	
			Анти-HER-2 терапия (трастузумаб) при HER-2+ РМЖ и pCR***	-

*Содержащий режим

**При HER-2+ РМЖ

***pCR – полный патоморфологический ответ

Адъювантная ХТ не рекомендуется пациентам, получившим неоадХТ в полном объеме.[10]

Возможная дополнительная значимость неоадХТ:[10, 29]

• раннее начало системной терапии – влияние на отдаленные микрометастазы;

• получение на основании ответа на неоадХТ ранней и объективной информации о прогнозе;
• обеспечение ранней оценки клинической эффективности терапии.

Возможным маркером клинической эффективности неоадХТ может быть достигнутый лекарственный патоморфоз. Наиболее желаемая цель – достижение полного патоморфологического ответа (pCR).

Соотношение pCR и показателей общей и бессобытийной выживаемости[30]
• Достижение pCR связано с улучшением показателей выживаемости пациентов с РМЖ (все биологические типы).
• Прогностическая ценность pCR наибольшая при агрессивных подтипах опухолей (ТНРМЖ).

Систематический анализ 52-х исследований неоадХТ при РМЖ (n=27895)[31]
• Достижение pCR по сравнению с отсутствием pCR было связано со значительным ↓ общего числа рецидивов заболевания (HR – 0,31), в т.ч. в случае ТНРМЖ (HR – 0,18).
• pCR после неоадХТ был также ассоциирован со ↓ относительного риска смерти от РМЖ в целом (HR – 0,22).
• Была продемонстрирована связь между наличием/отсутствием pCR и соответствующим изменением выживаемости.

Вывод
Достижение pCR после неоадХТ ассоциировано с:
• значительным ↓ частоты рецидивов заболевания;
• улучшением выживаемости, особенно при ТНРМЖ и HER2+ РМЖ.

Режимы с включением препаратов платины <u>могут быть</u> использованы при ТНРМЖ.[10]

Международные рекомендации весьма сдержаны в плане рекомендации добавления карбоплатина к неоадХТ пациентов с ТНРМЖ:[32,33]
• <u>ESMO:</u> Добавление карбоплатина к неоадХТ позволяет ↑ частоту pCR у пациентов с ТНРМЖ, особенно в случае носительства герминальных мутаций BRCA1/2 или RAD51 или в случае наличия РМЖ или рака яичников в семейном анамнезе, но влияние этого подхода на долгосрочные результаты неизвестно.
• <u>NCCN:</u> Не рекомендуется добавление карбоплатина к стандартной неоадХТ у большинства пациентов с ТНРМЖ за рамками КИ, за исключением пациентов для которых необходимо достижение локального контроля над заболеванием.
• Применение карбоплатина в режиме адъювантной терапии также не рекомендуется.

ОВ пациентов с ТНРМЖ после неоадХТ[30, 34-42]
• ТНРМЖ ассоциируется с более короткой ОВ по сравнению с другим подтипами, несмотря на неоадХТ на основе антрациклинов и таксанов.
• Режимы на основе антрациклинов и таксанов позволяют достичь pCR в 30-40% случаев.
• Добавление карбоплатина к этим режимам позволяет ↑ частоту pCR до ~50%.

Существует высокая неудовлетворенная медицинская потребность в новых методах лечения, которые могут ↑ эффективность неоадХТ ТНРМЖ.

Заключение

• ТНРМЖ – высокоиммуногенная опухоль.

• Иммуноонкологические препараты инкорпорированы в лечение диссеминированной формы ТНРМЖ.
• Существует потребность в разработке и внедрении в клиническую практику новых режимов неоадъювантной терапии резектабельных форм ТНРМЖ для ↑ частоты pCR и длительного сохранения эффекта.
• Иммуноонкологические препараты – перспективная опция для комбинации с неоадХТ для достижения необходимых непосредственных и отдаленных результатов.

Роль мультидисциплинарной команды в стратегии терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы (Петровский А.В.)

Алгоритм лечения первично-операбельного рака (основной вариант на сегодняшний день*)

T1-3N0-1 ТНРМЖ	ХТ	Мастэктомия ± реконструкция Органосохраняющая операция	±ХТ	± ДЛТ ДЛТ	Капецитабин

ДЛТ – дистанционная ЛТ

**Хирургическое отделение №15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*

Исследование CREATE-X[43, 44]
Назначение капецитабина в адъювантном режиме у больных с ТНРМЖ достоверно ↑ 5-летнюю БРВ (74,1% по сравнению с 67,7% в группе стандартного лечения) и 5-летнюю ОВ (89,2% по сравнению с 83,9% в группе стандартного лечения).
БРВ – безрецидивная выживаемость

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
Статья 37. Организация оказания медицинской помощи
1. Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, организуется и оказывается:
1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями;
3) на основе клинических рекомендаций (вступает в силу с 01.01.2022 г.);
4) с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Федеральный закон от 02.07.2021 г. № 315-ФЗ "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
1.1. Переход медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе

клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6-9 и 11 настоящей статьи, осуществляется поэтапно в порядке, установленном Правительством РФ, но не позднее 1 января 2024 года.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 г. № 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях"

16. Тактика лечения устанавливается онкологическим консилиумом, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях ЦНС) с привлечением при необходимости других врачей- специалистов, медицинской организации, в составе которой присутствуют отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, лекарственных методов лечения злокачественных новообразований и радиотерапии, в т.ч. консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий ...

Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 02.06.2021 г. № 360н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-онколог"

Онколог «А» (общий)

Получение высшего образования «Лечебное дело», «Педиатрия», 6 лет

↓

Ординатура "Терапия", "Общая врачебная практика (семейная медицина)", "Гематология», "Хирургия", "Урология", "Колопроктология", "Нейрохирургия", "Челюстно-лицевая хирургия", "Офтальмология", "Оториноларингология", "Акушерство и гинекология"

↓

ПП «Онкология», 1 (?) год

↓

Ординатура «Онкология А», 1 год

Место работы: поликлиники, ПОК, ЦАОП, первичный прием КДО

ПОК – первичный онкологический кабинет, ЦАОП – центр амбулаторной онкологической помощи, КДО – консультативно-диагностическое отделение

Онколог «В» (химиотерапевт)

Получение высшего образования «Лечебное дело», «Педиатрия», 6 лет

↓

Ординатура "Терапия", "Общая врачебная практика (семейная медицина)", "Гематология», "Хирургия", "Акушерство и гинекология"

↓

Стаж работы ≥5 лет

↓

ПП «Онкология А + В», 1-2 (?) года

↓

Ординатура «Онкология А + В», 1 + 2 года

Место работы: ЦАОП (?), отделения ХТ

Онколог «С» (хирург)

Получение высшего образования «Лечебное дело», «Педиатрия», 6 лет

↓
Ординатура «Онкология А + С», 1 + 2 года

↓
Ординатура "Хирургия", "Урология", "Колопроктология", "Нейрохирургия", "Челюстно-лицевая хирургия", "Офтальмология", "Оториноларингология", "Акушерство и гинекология"
↓
Стаж работы ≥5 лет
↓
ПП «Онкология А + С», 1 (?) год

Место работы: онкохирургические отделения

Кто нужен для лечения РМЖ?

1. Специалист по лучевой диагностике
2. Хирург (выполнение биопсии)
3. Морфолог
4. Генетик
5. Хирург (установка метки в опухоль и др.)
6. Химиотерапевт
7. Специалист по лучевой диагностике (оценка эффекта от проводимой неоадХТ и др.)
8. Хирург (проведение операциии др.)
9. Морфолог (оценка реакции опухоли на проведенное лечение, желательно использовать систему RCB)
10. Химиотерапевт (определение необходимости адъювантной терапии и др.)
11. Радиотерапевт

Также в мультидисциплинарной команде нужны анестезиолог, кардиолог, невролог, эндокринолог, реабилитолог, УЗИ-диагност, гинеколог, репродуктолог, радиолог (ПЭТ-КТ).

Что не написано в клинических рекомендациях?
У пациентки молодого возраста с ТНРМЖ терапия скорее всего начнется с неоадХТ, в то время, как у пациентки пожилого возраста с такой же стадией ТНРМЖ и размером опухоли терапия скорее всего начнется с хирургического лечения, т.к. высок риск того, что в данном случае может не получиться полноценно провести достаточно агрессивную неоадХТ.*

**Мнение лектора*

Подтипы ТНРМЖ:[45]
• базальноподобный 1 (BL1);
• базальноподобный 2 (BL2);
• иммуномодуляторный (IM);
• мезенхимальный (M);
• мезенхимальноподобный (MSL);
• люминальный/андрогенрецепторный (LAR);
• неклассифицируемый (UNS).

На сегодняшний день нет инструмента, позволяющего по-разному лечить данных пациентов. Крайне важно тесное взаимодействие и общение между собой морфологов, хирургов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов для выбора правильного подхода к лечению.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России планируется создание Центра диагностики и лечения опухолей молочной железы, куда будут входить:

• отделение хирургического лечения РМЖ;
• отделение пластической хирургии;
• дневной хирургический стационар;
• маммографическая группа;
• патоморфологическая группа;
• радиотерапевтическая группа;
• отделение ХТ РМЖ.

Источники

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, − 2020. − илл. − 252 с.

2. Perou CM, Sørlie T et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747-52

3. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2568-81

4. Bertucci F, Finetti P, Cervera N et al. How basal are triple-negative breast cancers? Int J Cancer. 2008 Jul 1;123(1):236-40

5. Parker JS, Mullins M et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1160-7

6. de Ronde JJ, Hannemann J et al.Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):119-26

7. Bastien, R.R., Rodríguez-Lescure, Á., Ebbert, M.T. et al. PAM50 Breast Cancer Subtyping by RT-qPCR and Concordance with Standard Clinical Molecular Markers. BMC Med Genomics 5, 44 (2012)

8. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И. Системное лечение рака молочной железы (издание 2-е, исправленное и дополненное); М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021 – 128 с.: ил.

9. Yang H, Wang R et al. Impact of molecular subtypes on metastatic behavior and overall survival in patients with metastatic breast cancer: A single-center study combined with a large cohort study based on the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Oncol Lett. 2020 Oct;20(4):87

10. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021 г.

11. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 09

12. Zhang J, Fan M et al. Chemotherapy of metastatic triple negative breast cancer: Experience of using platinum-based chemotherapy. Oncotarget. 2015 Dec 15;6(40):43135-43

13. Hu XC, Zhang J et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):436-46

14. O'Shaughnessy J, Romieu G, Diéras V et al. Meta-analysis of patients with triplenegative breast cancer (TNBC) from three randomized trials of first-line bevacizumab (BV) and chemotherapy treatment for metastatic breast cancer (MBC). 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), 2010 (abstr P6–12–03)

15. Hellenic Oncology Research Group

16. Robson M, Im SA et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):523-533

17. Rugo HS et al. ESMO 2019. Abstract LBA20; SABCS 2019. Abstract PD1-07

18. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M et al. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2019 Feb;27(2):92-100

19. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121

20. Emens LA, Adams S et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):983-993

21. Miles D, Gligorov J et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):994-1004

22. Kulangara K, Zhang N et al. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2019 Mar;143(3):330-337

23. Cortes J, Cescon DW et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828

24. Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Final results of KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-02. Presented December 7, 2021

25. Hope S. Rugo et al. Additional efficacy endpoints from the phase 3 KEYNOTE-355 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line therapy for locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; 2020 Dec 8-11; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2021;81(4 Suppl):Abstract nr GS3-01

26. NCCN Guidelines for Breast Cancer Version 8.2021

27. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ

«НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. − илл. – 239 с.

28. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program

29. Rubovszky G, Horváth Z. Recent Advances in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. J Breast Cancer. 2017 Jun;20(2):119-131

30. Cortazar P, Zhang L et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72

31. Spring LM et al. SABCS 2018. Abstract GS2-03

32. Lebert JM, Lester R, Powell E, Seal M, McCarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. Curr Oncol. 2018 Jun;25(Suppl 1):S142-S150

33. NCCN Guidelines for Breast Cancer Version 4.2021

34. Howlader N, Cronin KA et al. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Jun;27(6):619-626

35. Bauer KR, Brown M et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer. 2007 May 1;109(9):1721-8

36. Santonja A et al. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. Oncotarget. 2018 May 29;9(41):26406-26416

37. Cardoso F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657

38. Schilling J et al. Treatment patterns, health care resource use and outcomes in metastatic triple-negative breast cancer in Germany: retrospective chart review study (OBTAIN). Curr Med Res Opin. 2019 Aug;35(8):1405-1414

39. Loibl S et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Apr;19(4):497-509

40. Sikov WM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):13-21

41. von Minckwitz G et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):747-56

42. Rhodes WC et al. SABCS 2018

43. Toi M, et al. SABCS 2015. Abstract S1-07

44. Ohtani S, et al. SABCS 2013. Abstract P3-12-03

45. Lehmann BD, Bauer JA et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011 Jul;121(7):2750-67