

БЛОКАДА ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ ТЕРАПИИ РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА, канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН,
канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ, д-р мед. наук И. Н. ПОНАМАРЕВ,
И. С. ГРОМАКОВА, М. В. ПОЛОЗОВА

*ГУ «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева НАМН Украины»,
Харьков, Украина*

Рассмотрены результаты применения ингибиторов иммунных контрольных точек в режиме монотерапии и при их комбинировании со стандартными методами противоопухолевого лечения химио- и радиотерапией, таргетной терапией у больных раком грудной железы. Приводятся сведения о потенциальных биомаркерах ответа на иммунотерапию при данной онкопатологии.

Ключевые слова: рак грудной железы, ингибиторы контрольных точек, биомаркеры ответа.

Рак грудной железы (РГЖ) долгое время рассматривался как опухоль со слабой иммуногенностью. Результаты недавних исследований, однако, продемонстрировали, что экспрессия иммуносвязанных генов и присутствие иммунных инфильтратов в первичных опухолях говорят о лучшем клиническом прогнозе, особенно при более агрессивных подтипах РГЖ — HER2-позитивном (HER2+) и трижды негативном (ТНРГЖ) [1–3]. Анализ данных почти 16 тыс. больных показал, что присутствие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) при установлении диагноза связано с более благоприятным прогнозом у пациенток с ТНРГЖ и HER2+ раком грудной железы [2]. В исследовании R. Salgado et al. [4], включавшем 387 пациенток с HER2+ РГЖ, зафиксирована обратная корреляция ОИЛ с рецидивированием. Каждое 1-процентное увеличение доли ОИЛ было сопряжено с 3-процентным снижением риска рецидивирования.

Кроме того, специфические субпопуляции иммунных клеток в соответствии с их функцией коррелировали с результатами лечения РГЖ. Присутствие CD8+ Т-клеток, способных непосредственно уничтожать опухолевые клетки, было связано с лучшим прогнозом [5]. В то же время FOXP3+CD4+-регуляторные Т-клетки, обеспечивающие поддержание иммунной толерантности, свидетельствовали о неблагоприятном прогнозе [6, 7]. Недавний успех применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) при солидных опухолях и гемобластозах, а также растущее число доказательств предикторной роли показателей иммунной системы при РГЖ послужили обоснованием для разработки новых иммунотерапевтических стратегий, некоторые из которых в настоящее время проходят клинические испытания.

Гуманизированные моноклональные антитела к PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) и PDL-1 (атезолизумаб и авелумаб) были протестированы у больных РГЖ в режиме монотерапии, а также

в комбинации с другими методами противоопухолевого лечения.

МОНОТЕРАПИЯ PD-1/PD-L1-БЛОКАТОРАМИ

Пембролизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG4-k, обладающее высоким средством и селективностью к PD-1.

В испытании KEYNOTE-012 фазы Ib была проанализирована эффективность применения пембролизумаба у 27 пациенток с PD-L1-позитивным (PD-L1+), резистентным к химиотерапии метастатическим ТНРГЖ. Частота объективного ответа (ЧОО) опухоли составила 18,5%, включая один полный и четыре частичных ответа [8]. Двухлетняя выживаемость составила 22,0%. Наиболее частыми побочными эффектами терапии были артралгия, миалгия, общая слабость и тошнота легкой степени выраженности. Побочные явления III–IV степени тяжести отмечены у 15,6% пациенток.

В рандомизированном испытании II фазы KEYNOTE-086 монотерапию пембролизумабом проводили 84 больным с вновь диагностированным заболеванием и 170 леченым пациенткам с метастатическим ТНРГЖ [9, 10]. У пациенток, предварительно получавших три и более линий терапии, ЧОО в целом составила 5,3% и у больных с PD-L1-экспрессирующими опухолями — 5,7%. Контроль заболевания составил 7,6 и 9,5% соответственно. Медиана общей выживаемости (ОВ) достигала 9 мес. Связанные с лечением побочные явления наблюдали у 60,6% пациенток. Побочные эффекты III–IV степени проявились у 12,9% больных. При применении пембролизумаба в качестве первой линии терапии ЧОО составила 21,4% (четыре полных и 14 частичных ответов). У 13 пациенток наблюдали стабилизацию заболевания, которая у двух сохранилась дольше 24 нед. Медиана ОВ составила 18 мес. Побочные эффекты наблюдали у 63,1% пациенток, из них у 9,5% — III степени.

Результаты этих исследований показывают, что пембролизумаб проявляет противоопухолевую активность у ограниченного числа больных метастатическим ТНРГЖ с большей вероятностью успеха при применении в качестве ранних линий лечения и у PDL1+ и у PDL1- пациенток.

В испытании KEYNOTE 028 I фазы пембролизумаб тестировали у пациенток с PD-L1+, ER+/HER2- опухолями. Медиана продолжительности наблюдения составляла 9,3 мес, ЧОО — 12,0% [11]. Медиана продолжительности ответа, достигшая 12 мес., была большей, чем можно было ожидать у резистентных к химиотерапии пациенток. Отвечавшие на лечение больные получали предварительно по крайней мере три линии химиотерапии. Побочные явления III–IV степени отмечались в 16,0% случаях и иммуноопосредованные эффекты регистрировались в 20,0%.

Атезолизумаб — гуманизированное моноклональное антитело из класса иммуноглобулинов G1, ингибирующее связывание PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1.

В I фазе испытания оценивали результаты применения атезолизумаба у 116 пациенток с метастатическим ТНРГЖ. При применении препарата в качестве первой линии терапии ЧОО составила 24,0%, тогда как при второй и последующих линиях — лишь 6,0%. Медиана продолжительности ответа — 21 мес. У получавших атезолизумаб в первой линии терапии ОВ достигла 17,6 мес. Пациентки, у которых экспрессия PD-L1 опухоль-инфильтрирующими иммунными клетками составляла по крайней мере 1%, имели большие ЧОО и ОВ. Высокий уровень инфильтрирующих иммунных клеток (> 10%) также был связан с большей ЧОО и с более длительной ОВ. Побочные эффекты, главным образом I–II степени, наблюдали у 73,0% пациенток [12].

Таким образом, атезолизумаб, как и пембролизумаб, демонстрировал противоопухолевую активность при применении в первой линии терапии и у PDL-1+ пациенток.

Авелумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1-IgG1-антитело.

Эффект авелумаба оценивали в исследовании JAVELIN фазы 1b, включавшем 168 пациенток с метастатическим РГЖ, у 58 из которых диагностировали ТНРГЖ. Больные с метастатическим или локально распространенным РГЖ предварительно получали химиотерапию с медианой трех линий. ЧОО составила в целом 3,0% и 5,2% для больных ТНРГЖ. Полагают, что слабый ответ на иммунотерапию можно объяснить большим числом пациенток, получавших предварительно несколько линий химиотерапии (у более 50% из них — три). Большую ЧОО (16,7%) отмечали у пациенток с PD-L1-экспрессирующими опухоль-ассоциированными иммунными клетками. Побочные эффекты лечения наблюдались у 68,0% пациенток. В 13,7% случаях регистрировались по-

бочные эффекты III–IV степени [13]. Иммуноопосредованные побочные эффекты наблюдали у 13% пациенток, наиболее частыми из которых были слабость, посттрансфузионные реакции и тошнота.

БЛОКАТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК И ХИМИОТЕРАПИЯ

Несколько исследований комбинированного применения химиотерапии и блокаторов ИКТ показали обнадеживающие результаты. В испытании ENHANCE 1 (KEYNOTE-150) оценены результаты комбинированного применения эрибулина мезилата в комбинации с пембролизумабом у больных метастатическим ТНРГЖ [14]. ЧОО составила 26,4% во всей выборке (три полных и 25 частичных ответа). ЧОО существенно не различались у пациенток с разным PD-L1-статусом (30,0% у PD-L1+ и 22,0% у PD-L1-). Одна из трех пациенток, у которых регистрировали полный ответ, имела PD-L1-негативный статус. У предварительно нелеченых больных и пациенток, получивших предварительно одну-две линии химиотерапии также не выявлено значительной разницы ЧОО (29,0 и 22,0% соответственно). Наиболее частыми побочными реакциями были астения (73,6%), тошнота (51,2%), периферическая сенсорная нейропатия (46,3%), алоpecia (43,9%) и пирексия (36,6%).

В исследовании фазы Ib были проанализированы результаты комбинированного применения атезолизумаба и наб-паклитаксела у больных метастатическим ТНРГЖ. ЧОО составила 39,4% и медиана продолжительности ответа — 9,1 мес. Медианы безрецидивной и ОВ равнялись 5,5 и 14,7 мес соответственно [15].

ЧОО была выше у получавших лечение в качестве первой линии, чем в качестве второй и последующих линий терапии (53,8 и 30,0%), а также у PD-L1+, чем PD-L1- пациенток (41,4 и 33,3%). Профиль толерантности включал ожидаемые побочные эффекты от химиотерапии (нейтропения, усталость, алоpecia, диарея и периферическая нейропатия), а также иммуноопосредованные побочные эффекты, такие как сыпь, зуд, повышенный уровень трансаминаз, сухость кожи и пирексия, достигающие III–IV степени у 21,0% пациенток.

Результаты лечения метастатического ТНРГЖ при комбинировании этих препаратов представлены в III фазе испытания IMpassion130 [16]. Безрецидивная выживаемость (БРВ) была дольше у пациенток, получавших комбинированное лечение по сравнению с получавшими только наб-паклитаксел (7,2 и 5,5 мес, $p = 0,002$). ОВ составила 23,1 мес при комбинированном лечении и 17,6 мес — у получавших только наб-паклитаксел. Медиана ОВ в PD-L1+ подгруппе составляла 25 мес при комбинированном применении препаратов и 15 мес — при получении только наб-паклитаксела. На основании результатов этого исследования в 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством

пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение атезолизумаба в сочетании с наб-паклитакселом в качестве первой линии терапии неоперабельного местнораспространенного или метастатического PD-L1+ ТНРГЖ.

В испытании I-SPY2 69 HER2– больных РГЖ (40 HR+ и 29 HR–) получали пембролизумаб с паклитакселом, тогда как 180 (95 HR+/HER2– и 85 ТНРГЖ) — только паклитаксел, вслед за которыми все пациентки принимали доксорубин и циклофосфамид. У больных ТНРГЖ полный патологический ответ (pCR) составил 62,4% у получавших комбинацию препаратов и 22,3% — только химиотерапию. У HR+/HER2– пациенток pCR в этих группах составил 34,2 и 13,6% соответственно [17].

В рандомизированном испытании II фазы GeparNuevo, включавшем больных ТНРГЖ, величина pCR зависела от последовательности применения препаратов. Большая эффективность установлена, когда после короткого вводного периода иммунотерапии только дурвалумабом больные получали комбинированную химио- и иммунотерапию. В общей популяции пациенток, рандомизированных для получения дурвалумаба, pCR был 53,4% (против 44,2% для получавших плацебо). У пациенток, принимавших дурвалумаб в течение вводного периода, pCR составил 61,0%. Наиболее распространенным иммуноопосредованным побочным явлением была тиреоидная дисфункция, наблюдавшаяся у 47,0% пациенток [18].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК И ЛОКАЛЬНАЯ АБЛЯТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Традиционное локальное противоопухолевое лечение — радиотерапия — может индуцировать освобождение антигенов и облегчать опухоль-специфические иммунные ответы. Преклинические исследования показали, что применение радиотерапии в сочетании с ИИКТ может увеличивать абскопальный эффект у больных метастатическим РГЖ [19]. Эффективность комбинированного применения радиотерапии и пембролизумаба оценивали в исследовании II фазы у предварительно леченных больных ТНРГЖ. У трех из девяти пациенток (33,0%) наблюдали ответ вне зоны облучения с продолжительностью ответа до 49 нед [20]. Несколько испытаний с целью анализа безопасности и клинических эффектов комбинированного применения пембролизумаба и облучения у больных HR+ РГЖ и ТНРГЖ находятся на стадии набора пациенток (NCT02608385, NCT02730130, NCT03051672).

Другой формой локальной аблятивной терапии является криоабляция. У больных РГЖ на ранней стадии оценивали результаты предоперационного введения одной дозы только ипилизумаба (10 мг/кг) или его совместного применения с криоабляцией опухоли у 12 пациенток. Семи из

них была проведена только криоабляция. Терапия, как показано, была безопасной и индуцировала иммунологические эффекты системно и в опухоли. При комбинированном лечении отмечено увеличение циркулирующих цитокинов, продуцируемых Тх1-клетками, повышение ICOS+Ki67+CD4+ и ICOS+Ki67+CD8+ Т-клеток и увеличение соотношения CD8+ Т-клетки/FoxP3 + Т рег в опухоли [21].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Некоторые таргетные агенты, включая трастузумаб и ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK) 4/6, рутинно используются при лечении РГЖ. Эти препараты усиливают противоопухолевый иммунитет, что делает их потенциальными партнерами ИИКТ.

В испытании PANACEA (KEYNOTE-014) фазы Ib/II исследовали активность пембролизумаба в комбинации с трастузумабом у пациенток с HER2+ трастузумаб-резистентным метастатическим РГЖ [22]. У пациенток с PD-L1+ заболеванием ЧОО составляла 15,0%, тогда как у пациенток с PD-L1– заболеванием этот показатель был равен 0%. У больных, у которых количество стромальных опухоль-инфильтрующих лимфоцитов в метастатическом очаге $\geq 5\%$, ОВО составляла 39,0% и контроль заболевания достигал 47,0%.

В исследовании фазы Ib оценивали эффективность применения ингибитора CDK4/6 абемациклиба в комбинации с пембролизумабом у предварительно получавших химиотерапию пациенток с PD-L1+ ER+ HER2– распространенным РГЖ. ЧОО составила 14,3% на 16-й неделе обследования и контроль заболевания достигал 75,0% [23]. В историческом контроле ЧОО при лечении одним пембролизумабом — 12,0% [24] и при лечении только абемациклибом — 20% при контроле заболевания 42,0% [25].

Ингибиторы PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) также рассматриваются в качестве возможных партнеров ИИКТ. Эти агенты одобрены FDA для лечения распространенного РГЖ с BRCA-мутациями, ответственными за дефекты в системе репарации ДНК по пути гомологичной рекомбинации.

Эффективность применения ингибитора PARP олапариба в комбинации с дурвалумабом была протестирована в исследовании II фазы MEDIOLA [26]. В исследовании приняли участие 34 пациентки с метастатическим РГЖ с герминальными BRCA1/2-мутациями, которые получали олапариб в комбинации с дурвалумабом после 4-недельного приема одного олапариба. На 28-й неделе обследования ЧОО составляла 63%, медиана продолжительности ответа — 9,2 мес и частота контроля заболевания (ЧКЗ) — 50,0%. Эффективность зависела от продолжительности предшествующего лечения. Медиана продолжительности ответа

у пациенток, которые не получали или получили одну линию химиотерапии, составила 12,9 мес против 5,5 мес у тех, которые принимали две линии химиотерапии. БРВ достигало соответственно 11,7 и 6,5 мес.

В испытании TOPACIO/KEYNOTE-162 больные метастатическим ТНРГЖ после адъювантной/неоадъювантной химиотерапии получали ингибитор PARP нирапариб в комбинации с пембролизумабом [27]. Было обследовано 54 пациентки, включая 12 больных с BRCA-мутациями. В целом ЧОО составила 29,0% и ЧКЗ – 49,0%. У носителей BRCA-мутаций ЧОО и ЧКЗ были выше (67 и 75% соответственно). Побочные эффекты III–IV степени наблюдали у 50,0% пациенток. Преимущественно общими осложнениями были тромбоцитопения и анемия.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ РАКЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку не все пациентки отвечают на лечение и ИКТ или их комбинацию с другими противоопухолевыми препаратами, проводится поиск надежных биомаркеров для идентификации больных, отвечающих на лечение.

Роль экспрессии PD-L1 как прогностического биомаркера для анти-PD-1 или анти-PD-L1 терапии окончательно не определена. В испытании PANACEA ответ на лечение больных с метастатическим РГЖ пембролизумабом и трастузумабом наблюдали лишь у пациенток с PD-L1+ заболеванием [22]. Вместе с тем имеются данные, что анти-PD-1/анти PD-L1 терапия может быть эффективной и у больных РГЖ с PD-L1– опухолями [13, 16].

В качестве биомаркера ответа могут быть полезны ОИЛ. Было продемонстрировано, что при увеличении ОИЛ на 10% происходит 17-процентное снижение риска рецидивирова-

ния и 27-процентное снижение риска смерти при применении химиотерапии [28, 29]. В испытании KEYNOTE-086 оценивали ОИЛ как маркер ответа и наблюдали, что у пациенток с повышенным содержанием ОИЛ чаще наблюдались ответы на пембролизумаб. Аналогичные результаты получены в испытании PANACEA у больных с HER2+ метастатическим РГЖ [22]. В этом исследовании сообщали об увеличении показателя ответа на комбинацию трастузумаба и пембролизумаба при содержании ОИЛ $\geq 5\%$. В исследовании I фазы, в котором оценивались результаты применения атезолизумаба у больных ТНРГЖ, показано, что пациентки, в опухолях которых регистрировали $> 10\%$ ОИЛ или $\geq 1,35\%$ CD8+-лимфоцитов, имели лучшие показатели ЧОО и ОВ. Иммунная инфильтрация была более сильным предиктором, чем экспрессия PD-L1 иммунными клетками [30].

Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в циркулирующей крови рассматривают в качестве неблагоприятного прогностического фактора при солидных опухолях, включая РГЖ. Более чем двукратное увеличение базовой активности ЛДГ было связано с быстрым прогрессированием заболевания в испытании KEYNOTE-012 [8].

Хотя лечение ИИКТ приносит пользу определенным группам пациенток, на сегодняшний день отсутствуют надежные биомаркеры ответа на иммунотерапию ИИКТ при РГЖ. Существует необходимость поиска более точных маркеров ответа или, возможно, их сочетания. Выбор оптимального времени введения и разработка наилучшего комбинированного подхода также остаются вопросами, требующими решения. Учитывая гетерогенность и общую низкую иммуногенность опухолей грудной железы, наилучшей стратегией повышения эффективности иммунотерапии при этом заболевании будет разработка мультимодальных подходов к лечению, направленных либо на усиление, либо на стимулирование противоопухолевого иммунного ответа.

Список литературы

1. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 / R. Salgado et al. // *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26, № 2. P. 259–271.
2. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic / P. Savas et al. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 13, № 4. P. 228–241. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.215>
3. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy / C. Denkert et al. // *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19, № 1. P. 40–50.
4. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations with Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated with Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial / R. Salgado et al. // *JAMA Oncol.* 2015. Vol. 1, № 4. P. 448–454. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0830>
5. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients / H. R. Ali et al. // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25, № 8. P. 1536–1543.
6. Quantification of regulatory T-cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse / G. J. Bates et al. // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24, № 34. 5373–5380. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2006.05.9584>
7. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell

- infiltration / S. Liu et al. // *Breast Cancer Res.* 2014. Vol. 16, № 5. 432 p.
8. Pembrolizumab in Patients with Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study / R. Nanda et al. // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34, № 21. P. 2460–2467.
 9. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study / S. Adams et al. // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, № 3. P. 397–404. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517>
 10. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study / S. Adams et al. // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, № 3. P. 405–411. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518>
 11. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients with Estrogen Receptor-Positive / Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer / H. S. Rugo et al. // *Clin. Cancer Res.* 2018. Vol. 24, № 12. P. 2804–2811. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3452>
 12. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study / L. A. Emens et al. // *JAMA Oncol.* 2019. Vol. 5, № 1. P. 74–82. doi: <https://doi.org/10.3410/f.734027977.793562867>
 13. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study / L.Y. Dirix et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. Vol. 167, № 3. P. 671–686. doi: <https://doi.org/10.3410/f.732029486.793559071>
 14. *Tolaney S. M., Kalinsky K., Kaklamani V.* Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer // *Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5 – 9; San Antonio // Cancer Res.* 2018. Vol. 78, № 4 (Suppl.). Abstract PD6–13. doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-pd6-13>
 15. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer with 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial / S. Adams et al. // *JAMA Oncol.* 2019. Vol. 5, № 3. P. 334–342. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5152>
 16. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer / P. Schmid et al. // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379, № 22. P. 2108–2121.
 17. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): results from I-SPY 2 / R. Nanda et al. // *J. Clin. Oncol.* 2017. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.506
 18. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study / S. Loibl et al. // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, № 8. P. 1279–1288. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz158>
 19. *Hu Z. I., Ho A. Y., McArthur H. L.* Combined Radiation Therapy and Immune Checkpoint Blockade Therapy for Breast Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017. Vol. 99, № 1. P. 153–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.029>
 20. A phase II, single arm study assessing the efficacy of pembrolizumab (Pembro) plus radiotherapy (RT) in metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) / H. L. McArthur et al. // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36 (suppl.). abstr. 1017. doi: https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.1017
 21. A Pilot Study of Preoperative Single-Dose Ipilimumab and/or Cryoablation in Women with Early-Stage Breast Cancer with Comprehensive Immune Profiling / H. L. McArthur et al. // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22, № 23. P. 5729–5737. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-0190>
 22. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial / S. Loi et al. // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20, № 3. P. 371–382.
 23. Abstract P1-09-01: A phase 1b study of abemaciclib plus pembrolizumab for patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) / H. S. Rugo et al. // *Cancer Res.* 2018. Vol. 78, (4 Suppl.). abstract P1-09-01. doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-p1-09-01>
 24. *Rugo H. S., Delord J. P., Im S. A.* Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients with Estrogen Receptor-Positive / Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer // *Clin. Cancer Res.* 2018. Vol. 24, № 12. P. 2804–2811. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3452>
 25. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer / M. N. Dickler et al. // *Clin. Cancer Res.* 2017. Vol. 23, № 17. P. 5218–5224. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0754>
 26. An open-label, multitumor, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in germline BRCA-mutated (g BRCA m) HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) / S. Domchek et al. // *Cancer Res.* 2018. Vol. 78, (4 Suppl.). abstract PD6-11. doi: <https://doi.org/10.3410/f.735553930.793559067>
 27. *Vinayak S., Tolaney S. M., Schwartzberg L. S.* TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial // *JCO.* 2018. Vol. 36. 1011 p. doi: <https://doi.org/10.3410/f.734567058.793559068>
 28. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199 / S. Adams et al. // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32, № 27. P. 2959–2966. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.55.0491>
 29. 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 / S. Loi et al. // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31, № 7. P. 860–867. doi: <https://doi.org/10.3410/f.717976513>. 793471389

30. Schmid P, Cruz C., Braiteh F. S. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses // AACR Annual Meeting, april 1–5, 2017, Washington, DC. Abstract 2986. doi: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2017-2986>

БЛОКАДА ІМУННИХ КОНТРОЛЬНИХ ТОЧОК ПРИ ТЕРАПІЇ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

I. A. ГРОМАКОВА, П. П. СОРОЧАН, Н. Е. ПРОХАЧ, І. Н. ПОНАМАРЬОВ,
І. С. ГРОМАКОВА, М. В. ПОЛОЗОВА

Розглянуто результати застосування інгібіторів імунних контрольних точок у режимі монотерапії та при їх комбінуванні зі стандартними методами протипухлинного лікування хіміо- й радіотерапією, таргетною терапією у хворих на рак грудної залози. Наведено відомості про потенційні біомаркери відповіді на імунотерапію при раку грудної залози.

Ключові слова: рак грудної залози, інгібітори контрольних точок, біомаркери відповіді.

IMMUNE CHECKPOINT BLOCKADE IN BREAST CANCER THERAPY

I. A. HROMAKOVA, P. P. SOROCHAN, N. E. PROKHACH, I. N. PONAMAROV,
I. S. HROMAKOVA, M. V. POLOZOVA

The review examines the results of using the immune checkpoint inhibitors in monotherapy and when combined with the standard anticancer methods, such as chemo-, radio- and targeted therapies, in breast cancer patients. Information on potential biomarkers of response to immunotherapy in breast cancer has been provided.

Key words: breast cancer, checkpoint inhibitors, biomarkers of response.

Поступила 10.12.2019