

Результаты клинических разработок по лекарственному лечению раннего тройного негативного рака молочной железы: ASCO-2022

Д. А. Андреев¹, А. А. Завьялов^{1,2}

¹ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Аннотация

Введение. Данная статья продолжает серию обзоров инновационных клинических разработок, касающихся лекарственной терапии лидирующих онкологических заболеваний, по итогам ежегодного конгресса ASCO-2022. В этот раз мы освещаем результаты терапии раннего тройного негативного рака (далее – ТНР) молочной железы. Следует учесть, что на долю ТНР приходится 15–20% случаев всех онкологических заболеваний молочной железы, при этом он является тем подтипом рака молочной железы (далее – РМЖ), для которого выбор методов лечения существенно ограничен. В России поставлены государственные задачи в рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающие значительное снижение смертности от новообразований, в том числе путем повышения качества и эффективности лекарственного лечения.

Материалы и методы. Данный научный обзор выполнен по результатам поиска в базах цифровой образовательной платформы MEDtalks.nl, PubMed/Medline и Google. В поисковых строках использовались словарные формы: «kanker», «vroeg stadium», «triple negatief», «mammapcarcinoom», «clinical trials», «ASCO-2022» и другие на голландском и английском языках.

Результаты и заключение. Представленные в данной статье результаты еще раз обосновывают перспективность дальнейшего определения алгоритмов биомаркер-персонализированного назначения иммунотерапии (в частности, пембролизумаба) в составе комбинированного противоопухолевого лечения РМЖ^{ЭР-/ПП-/HER2-} на ранних стадиях. Технологии радиогеномики/радиопротеомики являются ярким примером малозатратных диагностических инструментов, позволяющих оперативно предположить персонализированный портрет опухоли в период до проведения биопсии. Дальнейшее совершенствование технологий клинической онкоинформатики (уже накоплены достаточно крупные массивы омиксных данных) будет способствовать лучшему пониманию программ индивидуализированного выбора дифференцированной терапии онкобольных, включая пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПП-/HER2-}.

Ключевые слова: рак молочной железы, терапия РМЖ, ранний тройной негативный рак молочной железы, РМЖ^{ЭР-/ПП-/HER2-}, ASCO-2022.

Для цитирования: Андреев, Д. А., Завьялов, А. А. Результаты клинических разработок по лекарственному лечению раннего тройного негативного рака молочной железы: ASCO-2022 // Здоровье мегаполиса. – 2022. – Т. 3. – № 4. – С. 122–131 doi: 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i4; 122–131

Results of clinical developments of early triple negative breast cancer drug treatment: ASCO-2022

D. A. Andreev¹, A. A. Zavyalov^{1,2}

¹ State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department", 9, Sharikopodshipnikovskaya st., 115088, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution "State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan", 23, st. Marshal Novikov, 123098, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. This article continues the series of reviews of innovative clinical developments related to drug therapy for leading cancers following the ASCO-2022 Annual Congress.

This time we are seeing the results of therapy for early triple negative breast cancer (hereinafter referred to as TNR) is a consequence of the fact that TNR accounts for 15–20% of cases of all breast cancers, while it is the subtype of breast cancer (hereinafter referred to as BC), for which the choice of treatment methods is significantly limited.

In Russia, state tasks have been set within the framework of the Federal project "Fight against cancer", which provide for a significant reduction in mortality from neoplasms, including by improving the quality and effectiveness of drug treatment.

Materials and methods. This scientific review is based on the results of a search in the databases of the digital educational platform MEDtalks.nl, PubMed/Medline and Google. Dictionary forms were used in the search strings: "kanker", "vroeg stadium", "triple negatief", "mammacarcinoom", "clinical trials", "ASCO-2022" and others in Dutch and English.

Results and conclusion. The results presented in this article once again substantiate the prospects for further determination of algorithms for biomarker-personalized immunotherapy (in particular, pembrolizumab) as part of the combined antitumor treatment of RMZ^{HER-/PR-/HER2-} at early stages. Radiogenomics/radioproteomics technologies are a prime example of low-cost diagnostic tools that allow promptly suggesting a personalized tumor portrait in the period before biopsy. Further improvement of clinical oncoinformatics technologies (rather large arrays of omics data have already been accumulated) will contribute to a better understanding of programs for individualized choice of differentiated therapy for cancer patients, including patients with RMZ^{HER-/PR-/HER2-}.

Keywords: breast cancer, breast cancer therapy, early triple negative breast cancer, BC^{ER-/PR-/HER2}, ASCO-2022.

For citation: Andreev DA, Zavyalov AA. Results of clinical developments of early triple negative breast cancer drug treatment: ASCO-2022. City Healthcare. 2022;3(4):122–131 doi: 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i4; 122–131

Введение

РМЖ является одной из основных причин женской смертности в мире [1, 2]. Актуальные стратегии лечения больных РМЖ в большинстве случаев включают применение клинически эффективной таргетной и/или гормонотерапии, назначаемой в зависимости от экспрессии специфических рецепторов – мишеней для лекарственного воздействия. Однако у 15–20% пациентов заболевание протекает неблагоприятно с резистентностью к стандартной терапии [3] и характеризуется низкой экспрессией или отсутствием трех типов рецепторных мишеней в опухолевых клетках для воздействия тривиальных гормональных или таргетных препаратов [4]. Сюда входят рецепторы эстрогена и прогестерона (экспрессия < 1% по результатам иммунного окрашивания [5]), а также рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 (далее – HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)). В распространенных клинико-лабораторных тестах HER2 может быть как негативным, так и показывать отсутствие гиперэкспрессии или амплификацию генетического материала при тройном негативном фенотипе рака молочной железы (далее – РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}) [4, 5]. Комбинированные методы лечения, включающие хирургическую резекцию, лучевую и системную химиотерапию, остаются доминирующими в выборе алгоритмов ведения пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}.

К сожалению, опции системной химиотерапии при РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} лимитированы и часто определяются врачом эмпирически [6]. Исследования последних лет показывают, что группа опухолей с тройным негативным фенотипом неоднородна [3]. Достигнут очевидный прогресс в генетическом и протеиномном картировании РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} с целью более точного выбора эффективных вариантов персонализированного лечения [7]. Традиционная химиотерапия эффективна лишь у определенной доли больных с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}. Ожидается, что значительно возрастет роль иммунотерапии в лечении больных с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}, так как данный тип рака обладает высокой иммуногенностью. При этом различные молекулярные варианты РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} отличаются по своей чувствительности к передовой лекарственной иммунотерапии [8].

В России в рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» поставлены государственные задачи, предусматривающие значительное снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс.

населения [9]. Продолжается разработка, стандартизация и алгоритмизация медицинских методологий лекарственного лечения рака, направленных на повышение качества оказываемой онкологической помощи [10]. Популяризация в клинической практике российских мегаполисов прорывных методик лечения больных раком молочной железы всецело отвечает задачам Федерального проекта.

В начале июня 2022 г. состоялся Ежегодный конгресс Американского научного общества клинической онкологии (ASCO), на котором были представлены результаты новейших клинических разработок, в том числе по лекарственной терапии рака молочной железы [11].

Интересным является опыт организации работы онкологической службы в Нидерландах. В этой стране отмечается крайне высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями (особенно часто встречаются: рак молочной железы, меланома, рак кишечника [12]), при этом значения ассоциированной онкологической смертности близки к усредненным показателям для Евросоюза. Примечательно, что общая численность населения Нидерландов сопоставима, например, с Московским регионом Российской Федерации [12, 13, 14].

Целью данного научного исследования стало изучение инновационных клинических разработок по лекарственной терапии раннего тройного негативного рака молочной железы, представленных на цифровой платформе MEDTalks.nl (Хильверсум, Нидерланды, 2022) по итогам ежегодного конгресса ASCO-2022 [4].

Материалы и методы

Данный научный обзор выполнен по результатам поиска в базах цифровой образовательной платформы MEDtalks.nl (Хильверсум, Нидерланды [4]), PubMed / Medline и Google. В поисковых строках использовались словарные формы: «kanker», «vroeg stadium», «triple negatief», «mammacarcinoom», «clinical trials», «ASCO-2022» и другие. Отбирали информационные ресурсы на голландском и английском языках.

Результаты

На цифровой информационно-образовательной площадке MEDTalks.nl (Хильверсум, Нидерланды, 2022 [4]), предназначенной для специалистов сферы здравоохранения, в разделе «онкология» активно обсуждались итоги ежегодного конгресса ASCO-2022, включавшие результаты исследований по лечению больных ранним раком молочной железы

с тройным негативным фенотипом [4]: 1) пробный обзорный анализ результатов клинического исследования KEYNOTE-522 [15]; 2) исследование роли клинических и биомаркерных характеристик при неоадьювантной терапии раннего РМЖ в клиническом исследовании NeoPACT [16].

Пробный обзорный анализ результатов клинического исследования KEYNOTE-522:

бессобытийная выживаемость в зависимости от остаточной опухолевой нагрузки после неоадьювантной комбинированной терапии на основе пембролизумаб + химиотерапия по сравнению с плацебо + химиотерапия у пациентов с тройным негативным РМЖ на ранних стадиях.

В исследовании KEYNOTE-522 [15] изучали пользу интеграции пембролизумаба в схему лекарственного лечения на основе химиотерапии у пациентов с ранним тройным негативным РМЖ. Ранее было показано, что включение пембролизумаба в режим лечения приводит к статистически и клинически значимому улучшению полного патоморфологического ответа и бессобытийной выживаемости (далее – БСВ). Медицинская методология оценки резидуальной опухолевой нагрузки зарекомендовала себя в предыдущих наблюдениях. Она обладает прогностической ценностью при количественной оценке остаточной опухоли после проведения неоадьювантной терапии.

На конгрессе ASCO-2022 был представлен анализ БСВ в подгруппах пациентов, сформированных в исследовании KEYNOTE-522 в зависимости от характеристик резидуальной опухолевой нагрузки (далее – РОН).

1 174 больных с ранее нелеченым, не метастатическим РМЖ: T1c/N1-2 или T2-4/N0-2 рандомизировали в соотношении 2:1 для терапии: 1) пембролизумабом (пембро) 200 мг Q3W (однократно каждые три недели) или 2) плацебо (далее – Пбо) в комбинации с 4 циклами паклитаксел + карбоплатин, затем 4 цикла доксорубицина или эпирубицина + циклофосфида. После проведения радикальной хирургической операции пациенты получали

1) пембро или 2) Пбо в течение 9 циклов или до развития рецидива или неприемлемой токсичности. Первичными конечными точками являлись полный патоморфологический ответ и БСВ. РОН была оценена патоморфологом во время операции. Ассоциация характеристик РОН (РОН: 0, -1, -2, -3, по мере возрастания остаточной опухолевой нагрузки) и БСВ оценивалась на основе регрессионной модели Кокса.

При отсечении данных по дате 23 марта 2021 г. медиана наблюдения составила 39,1 месяца. Применение пембролизумаба приводило к снижению степени РОН (табл. 1).

Значения относительного риска (далее – ОР) при доверительном интервале (далее – ДИ) 95% для БСВ составили: 0,70 (0,38–1,31) для РОН-0 (эквивалент полному патоморфологическому ответу); 0,92 (0,39–2,20) для РОН-1, 0,52 (0,32–0,82); для РОН-2 и 1,24 (0,69–2,23) для РОН-3. Наиболее распространенным событием в обеих группах пациентов было отдаленное метастазирование, отмечавшееся у меньшего числа пациентов, леченых пембролизумабом, во всех сформированных в зависимости от характеристик РОН группах.

Таким образом, возрастание степени РОН ассоциировалось с худшей БСВ. Пациенты с остаточной опухолью, получавшие пембролизумаб, имели наиболее низкие значения РОН, включая меньшее число пациентов с РОН-3. Применение комбинации пембролизумаб + химиотерапия (далее – ХТ) приводило к пролонгированию БСВ по сравнению только с ХТ, но лишь в подгруппах РОН-0, -1 и -2. Интерпретация результатов в подгруппе РОН-3 была затруднена малым размером выборки. Плохой прогноз отмечался у пациентов небольшой подгруппы РОН-3 в обеих группах исследования (5,1% в группе пембролизумаба и 6,7% в группе плацебо). Полученные результаты подчеркивают значение неоадьювантной терапии на основе пембролизумаба для улучшения выживаемости пациентов с ранним тройным негативным РМЖ и выявления кандидатов для использования дополнительных более эффективных вариантов лечения.

Таблица 1 – Итоги пробного обзорного анализа БСВ в зависимости от остаточной опухолевой нагрузки в исследовании KEYNOTE-522 (адаптировано из: Pusztaï et al 2022 [17]).**Table 1** – Outcomes of a pilot review analysis of ESF versus residual tumor load in the KEYNOTE-522 study (adapted from: Pusztaï et al 2022 [17])

	РОН-0 Пембро	РОН-0 Пбо	РОН-1 Пембро	РОН-1 Пбо	РОН-2 Пембро	РОН-2 Пбо	РОН-3 Пембро	РОН-3 Пбо
Частота, n / N (%)	497/784 (63,4)	219/390 (56,2)	69/784 (8,8)	45/390 (11,5)	145/784 (18,5)	79/390 (20,3)	40/784 (5,1)	26/390 (6,7)
Любое событие в составе понятия БСВ, n/n (%)	26/497 (5,2)	16/219 (7,3)	12/69 (17,4)	9/45 (20,0)	37/145 (25,5)	35/79 (44,3)	29/40 (72,5)	18/26 (69,2)
Отдаленный рецидив, n (%)	16 (3,2)	12 (5,5)	6 (8,7)	4 (8,9)	22 (15,2)	18 (22,8)	14 (35,0)	14 (53,8)
36-месячная БСВ,% (95% ДИ)	94,7 (92,2 - 96,4)	92,6 (88,2 - 95,4)	83,8 (72,6 - 90,7)	84,4 (70,1 - 92,3)	75,7 (67,8 - 81,9)	55,9 (44,1 - 66,2)	26,2 (13,5 - 41,0)	34,6 (17,5 - 52,5)

Сокращения: БСВ – бессобытийная выживаемость; РОН – резидуальная опухолевая нагрузка; Пембро – пембролизумаб; Пбо – плацебо.

Испытание 2 фазы НеоРАСТ: клинические и биомаркерные характеристики пациентов с тройным негативным РМЖ в исследовании эффективности безантрациклиновой неoadьювантной терапии на основе пембролизумаба и карбоплатина плюс доцетаксел.

Включение пембролизумаба в схему лечения на основе антрациклин-таксан-платиновой химиотерапии улучшает полный патоморфологический ответ (далее – pCR) и БСВ при РМЖ с тройным негативным фенотипом. Остается малоизученным вопрос об эффективности у этих пациентов безантрациклинового варианта неoadьювантной терапии на основе комбинации: пембролизумаб плюс карбоплатин плюс доцетаксел (далее – Сb+D).

В многоцентровом исследовании 2-й фазы НеоРАСТ пациенты с РМЖ на стадии I-III получали карбоплатин (AUC 6) + доцетаксел (75 мг/м²) + пембролизумаб (200 мг) каждые 21 день x 6 циклов. Первичной конечной точкой служил полный патоморфологический ответ (отсутствие признаков инвазирующей опухоли в молочной железе и подмышечной впадине). В качестве вторичных конечных точек были выбраны резидуальная опухолевая нагрузка (РОН), БСВ, проявления лекарственной токсичности и биомаркеры иммунного ответа. РНК, изолированную из опухолевой ткани до лечения, подвергали NGS-секвенированию.

Опухолевые образцы были классифицированы (как имеющие ДНК-сигнатуру иммунного ответа) по внедренному тесту на повреждения ДНК (DDIR) и сигнатуры на чувствительность к иммунотерапии при РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} и других опухолях (DetermaIO [18]) – либо как положительная, либо как отрицательная с использованием предопределенных разграничительных значений. Оценка стромальных опухоль-инфильтрирующих

лимфоцитов проводилась с использованием стандартных критериев.

В период с сентября 2018 г. по январь 2022 г. в рамках исследования было зарегистрировано 117 пациентов (18% – афроамериканцы; 39% пациентов с N+; 88% – с РМЖ на II / III стадии; 15% – с ER / PR 1-10%). Информация о патоморфологическом ответе была доступна по 105 пациентам. Частота полного патоморфологического ответа и РОН 0+1 составила 60% (95% ДИ 51-70%) и 71% (95% ДИ 62-80%), соответственно. Нежелательные явления (НЯ), ассоциированные с лечением и приведшие к прекращению лечения любым из исследуемых препаратов, были отмечены у 12 % пациентов. Иммунные НЯ наблюдались у 28% пациентов (степень $\geq 3=6\%$). У 47% пациентов отмечалась инфильтрация опухоли лимфоцитами (показатель $\geq 30\%$); у 48% отмечались положительные результаты теста DetermaIO-, а у 61% – положительные результаты теста DDIR. В таблице 2 отражено влияние этих биомаркеров на полный патоморфологический ответ и РОН. Площадь под кривой прогнозирования (AUC) для полного патоморфологического ответа составляла 0,660, 0,709 и 0,719 для DDIR, лимфоцитарной инфильтрации и DetermaIO, соответственно. При медиане наблюдения в 21 месяц 2-летняя БСВ составила 88% у всех пациентов; 98% в группе полного патоморфологического ответа и 82% в группе частичного патоморфологического ответа.

Следует заключить, что применение неoadьювантного комбинированного режима на основе пембролизумаб плюс Сb+D без применения пембролизумаба в адьюванте позволяет достичь 60% частоты полной патоморфологической регрессии и 88% частоты 2-летней БСВ. Исследуемый режим характеризовался приемлемым профилем лекарственной безопасности без каких-либо новых проявлений

Таблица 2 – Клинические и биомаркерные характеристики пациентов в исследовании NeoPACT (адаптировано из: Sharma et al 2022 [19]).
Table 2 – Clinical and biomarker characteristics of patients in the NeoPACT study (adapted from: Sharma et al 2022 [19])

Переменная	РОН-0 Пембро			РОН-1 Пбо		
	Частота	ОШ (95% ДИ)	P - значение	Частота	ОШ (95% ДИ)	P - значение
ER/PR						
<1%	53/87 (61%)	1		62/86 (72%)	1	
1-10%	10/18 (56%)	0,71 (0,25-2,01)	0,518	12/18 (67%)	0,70 (0,23-2,10)	0,523
Лимфоцитарная инфильтрация стромы опухоли						
< 30%	19/42 (45%)	1		26/41 (63%)	1	
≥ 30%	29/37 (78%)	4,39 (1,63-11,82)	0,003	30/37 (81%)	2,47 (0,87-6,99)	0,088
DDIR - тест						
Отрицательный	16/35 (46%)	1		20/34 (58%)	1	
Положительный	39/55 (71%)	2,90 (1,20-7,00)	0,018	44/55 (80%)	2,80 (1,08-7,24)	0,034
DetermaIO - тест						
Отрицательный	20/47 (43%)	1		27/46 (59%)	1	
Положительный	35/43 (81%)	5,91 (2,26-15,45)	<0,001	37/43 (86%)	4,34 (1,53-12,32)	0,006

Результаты исследования лимфоцитарной инфильтрации были доступны для n=79; DDIR и DetermaIO тестов для n=90.

токсичности. Иммуно-ассоциированные сигнатуры (выраженность лимфоцитарной инфильтрации или маркеры по тесту DetermaIO) коррелировали с высокой частотой полного патоморфологического ответа (около 80% и выше).

Заключение

Включение пембролизумаба в схемы лечения пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} позволяет достичь определенных преимуществ, особенно у пациентов с предустановленными клиническими характеристиками (РОН), а также клеточными и молекулярными сигнатурами иммунного ответа (лимфоцитарная инфильтрация стромы опухоли, индикаторные генетические тесты: DDIR и DetermaIO [19]).

РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} является агрессивным и прогностически крайне неблагоприятным вариантом РМЖ. Опции медикаментозной терапии РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} лимитированы отсутствием тривиальных мишеней, необходимых для воздействия HER2-таргетных и гормональных препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в онкологической практике на протяжении последних лет в качестве эффективных средств терапии РМЖ с наличием таких мишеней. При

этом доказано, что в группу РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} входят молекулярно разнообразные опухоли и лечение пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} должно назначаться индивидуально в зависимости от клинических особенностей патологического процесса у конкретного пациента. Не вызывает сомнения целесообразность разработки дифференцированных подходов к выбору терапии больных с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} на основе анализа биомаркеров.

Представленные в данной статье результаты еще раз обосновывают перспективность дальнейшего определения алгоритмов биомаркер-персонализированного назначения иммунотерапии, в частности, пембролизумабом в составе комбинированного противоопухолевого лечения РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} на ранних стадиях. По имеющимся на сегодняшний день данным о клинически значимых противоопухолевых подходах можно предположить, что в ближайшие годы необходимость в увеличении числа исследований *in vivo* по иммунотерапии с выделением подгрупп больных РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-} будет только возрастать.

Одновременно все очевиднее становится роль медицинской информатики, в том числе в определении эффективных режимов

дифференцированного лечения пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}. Уже накоплены достаточно крупные массивы омиксных данных по опухолям, метастазам и неопухоловому геному: геномика, транскриптомика, протеомика [20] и др.

Успешно развивается методология радиогеномики – установление корреляций между биомаркерными характеристиками опухоли и малозаметными для человеческого глаза, но очевидными для компьютерного зрения признаками (сигнатурами) на цифровых изображениях, получаемых методами лучевой диагностики [21, 22]. Внедрение технологий радиогеномики (радиопротеомики) в обиход методов онкодиагностики оснастит врачей принципиально новым малозатратным инструментом, позволяющим быстро предположить элементы патоморфологического и/или молекулярного портрета опухоли у пациента в период до проведения инвазивного вмешательства с выполнением биопсии.

Несмотря на прогресс, остается много нерешенных аналитических проблем. Так, поскольку математические и компьютерные методы анализа *in silico* находятся на стадии интенсивных разработок, то полностью клиническое значение колоссального объема получаемой медицинской информации (клинические, омиксные и иные данные) только предстоит определить [23]. Постепенное последовательное совершенствование технологий клинической онкоинформатики будет способствовать лучшему пониманию программ индивидуализированного выбора дифференцированной терапии больных со злокачественными новообразованиями, включая пациентов с РМЖ^{ЭР-/ПР-/HER2-}.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding: the authors received no financial support for the research.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Lotfinejad P, Asghari Jafarabadi M, Abdoli Shadbad M, Kazemi T, Pashazadeh F, Sandoghchian Shotorbani S, et al. Prognostic Role and Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Diagnostics* [Internet]. 2020 Sep 17;10(9):704. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/9/704>

2. Андреев Д. А., Кашурников А. Ю., Завьялов А. А. Анализ объема хирургического лечения рака молочной железы в странах с низким ассоциированным индексом «смертность/заболеваемость» (обзор). *Злокачественные опухоли* [Internet]. 2021;11(1):9–19. Available from: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/810/569>

3. Lee K-L, Kuo Y-C, Ho Y-S, Huang Y-H. Triple-Negative Breast Cancer: Current Understanding and Future Therapeutic Breakthrough Targeting Cancer Stemness. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Sep 9;11(9):1334. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/9/1334>

4. MEDtalks, Kok M, Konings I. *Oncologiejaarboek 2022 | Mammacarcinoom*. [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://www.medtalks.nl/asco2022-mammacarcinoom>

5. Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. *npj Breast Cancer* [Internet]. 2022 Aug 20;8(1):95. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41523-022-00468-0>

6. Grechukhina KS, Zhukova LG. Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer – the first “target” therapy for the “target” patients’ population. *J Mod Oncol* [Internet]. 2019 Sep 15;21(3):33–7. Available from: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/33518>

7. Карабина Е. В., Жукова Л. Г. Расширение возможностей цитотоксического лечения метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Современная онкология* [Internet]. 2016;18(2). Available from: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27068>

8. Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2021 Mar 5;70(3):607–17. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00262-020-02736-z>

9. Стилиди И. С., Геворкян Т. Г., Шпак А. Г. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». *Вестник Росздравнадзора*. 2021;1:46–53.

10. Tryakin AA, Fedyanin MY, Pokataev IA, Petrovsky AV. Pending issues of standard approaches in oncology. *Pract Oncol* [Internet]. 2020 Jun 30;2(2020):81–90. Available from: <https://www.practical-oncology.ru/articles/81-90.pdf>

11. American Society of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://meetings.asco.org/meetings/2022-asco-annual-meeting/288/program-guide/scheduled-sessions>

12. Risk en Business, van Stigt Thans J. Europese vergelijking: Meer kanker in Nederland dan in andere EU-landen. [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://www.riskenbusiness.nl/>

nieuws/claims/europese-vergelijking-meer-kanker-in-nederland-dan-in-andere-eu-landen/

13. Андреев Д. А. Научный семинар: «Контроль качества и безопасности медицинской деятельности по профилю «Онкология». ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» г. Москва (онлайн). Доклад: «Анализ опыта оценки качества медицинской деятельности в онкологии на примере стран Западной Европы». [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://niiioz.ru/news/zapis-itiogi-vebinara-niiiozmm-dzm-po-voprosam-kontrolya-kachestva-i-bezopasnosti-v-onkologicheskoy/>

14. European Commission. Cancer burden statistics and trends across Europe. [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/%0A>

15. National Library of Medicine. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488>

16. National Library of Medicine. Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer (NeoPACT). [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03639948>

17. Puzstai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent RA, McArthur HL, et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(16\suppl):503. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16.suppl.503>

18. Oncocyte Corporation. Oncocyte Reports Second Quarter 2022 Financial Results. [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://finance.yahoo.com/news/oncocyte-reports-second-quarter-2022-200500829.html>

19. Sharma P, Stecklein SR, Yoder R, Staley JM, Schwensen K, O'Dea A, et al. Clinical and biomarker results of neoadjuvant phase II study of pembrolizumab and carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer (TNBC) (NeoPACT). *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(16\suppl):513. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16.suppl.513>

20. Pinilla K, Drewett LM, Lucey R, Abraham JE. Precision Breast Cancer Medicine: Early Stage Triple Negative Breast Cancer—A Review of Molecular Characterisation, Therapeutic Targets and Future Trends. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Aug 8;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.866889/full>

21. Hoshino I, Yokota H. Radiogenomics of gastroenterological cancer: The dawn of personalized medicine with artificial intelligence-based image analysis. *Ann Gastroenterol Surg*. 2021 Jul;5(4):427–35.

22. Огнерубов Н. А., Шатов А. В., Шатов И. А. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы, 22 (6-2), 1453-1460. Вестник российских университетов Математика [Internet]. 2017;22(6-2):1453–60. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiogenomika-i-radiomika-v-diagnostike-zlokachestvennyh-opuholey-obzor-literatury>

23. Андреев Д. А., Завьялов А. А. Медицинская информатика в обеспечении контроля качества онкологической помощи: перспективные направления развития. Вестник Российской академии медицинских наук [Internet]. 2021 Dec 4;76(5S):554–9. Available from: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1618>

References

1. Lotfinejad P, Asghari Jafarabadi M, Abdoli Shadbad M, Kazemi T, Pashazadeh F, Sandoghchian Shotorbani S, et al. Prognostic Role and Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Diagnostics* [Internet]. 2020 Sep 17;10(9):704. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/9/704>

2. Andreev DA, Kashurnikov AY, Zavyalov AA. Analysis of the volume of surgical treatment of breast cancer in countries with a low associated mortality/morbidity index (review). *Malignant tumors* [Internet]. 2021;11(1):9–19. Available from: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/810/569>

3. Lee K-L, Kuo Y-C, Ho Y-S, Huang Y-H. Triple-Negative Breast Cancer: Current Understanding and Future Therapeutic Breakthrough Targeting Cancer Stemness. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Sep 9;11(9):1334. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/9/1334>

4. MEDtalks, Kok M, Konings I. Oncologiejournaal 2022 | Mammacarcinoom. [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://www.medtalks.nl/asco2022-mammacarcinoom>

5. Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. *npj Breast Cancer* [Internet]. 2022 Aug 20;8(1):95. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41523-022-00468-0>

6. Grechukhina KS, Zhukova LG. Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer - the first "target" therapy for the "target" patients' population. *J Mod Oncol* [Internet]. 2019 Sep 15;21(3):33–7. Available from: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/33518>

7. Carbine EV, Zhukova LG. Expanding the possibilities of cytotoxic treatment of metastatic breast cancer with a triple negative phenotype. *Modern Oncology* [Internet]. 2016;18(2). Available from: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27068>

8. Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2021 Mar 5;70(3):607-17. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00262-020-02736-z>

9. Stilidy IS, Gevorkyan TG, Shpak AG. Improvement of indicators of the federal project "Fight against oncological diseases". *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2021;1:46-53.

10. Tryakin AA, Fedyanin MY, Pokataev IA, Petrovsky AV. Pending issues of standard approaches in oncology. *Pract Oncol* [Internet]. 2020 Jun 30;2(2020):81-90. Available from: <https://www.practical-oncology.ru/articles/81-90.pdf>

11. American Society of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://meetings.asco.org/meetings/2022-asco-annual-meeting/288/program-guide/scheduled-sessions>

12. Risk en Business, van Stigt Thans J. Europese vergelijking: Meer kanker in Nederland dan in andere EU-landen. [Internet]. 2020[cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://www.riskenbusiness.nl/nieuws/claims/europese-vergelijking-meer-kanker-in-nederland-dan-in-andere-eu-landen/>

13. Andreev DA. Scientific seminar: "Quality and safety control of medical activities in the field of Oncology". GBU "NIOZMM DZM" Moscow (online). Report: "Analysis of the experience of assessing the quality of medical activity in oncology on the example of Western European countries." [Internet]. 2020[cited 2022 Aug 11]. Available from: <https://nioz.ru/news/zapis-i-itogi-vebinara-niozmm-dzm-po-voprosam-kontrolya-kachestva-i-bezopasnosti-v-onkologicheskoy/>

14. European Commission. Cancer burden statistics and trends across Europe. [Internet]. 2020[cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/%0A>

15. National Library of Medicine. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488>

16. National Library of Medicine. Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer (NeoPACT). [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 23].

Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03639948>

17. Puztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent RA, McArthur HL, et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(16\suppl):503. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.503

18. Oncocyte Corporation. Oncocyte Reports Second Quarter 2022 Financial Results. [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://finance.yahoo.com/news/oncocyte-reports-second-quarter-2022-200500829.html>

19. Sharma P, Stecklein SR, Yoder R, Staley JM, Schwensen K, O'Dea A, et al. Clinical and biomarker results of neoadjuvant phase II study of pembrolizumab and carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer (TNBC) (NeoPACT). *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(16\suppl):513. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.513

20. Pinilla K, Drewett LM, Lucey R, Abraham JE. Precision Breast Cancer Medicine: Early Stage Triple Negative Breast Cancer—A Review of Molecular Characterization, Therapeutic Targets and Future Trends. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Aug 8;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.866889/full>

21. Hoshino I, Yokota H. Radiogenomics of gastroenterological cancer: The dawn of personalized medicine with artificial intelligence-based image analysis. *Ann Gastroenterol Surg*. 2021 Jul;5(4):427-35.

22. Ognerubov NA, Shatov AV, Shatov IA. Radiogenomics and radiomics in the diagnosis of malignant tumors: a review of the literature. , 22(6-2), 1453-1460. *Bulletin of Russian Universities Mathematics* [Internet]. 2017;22(6-2):1453-60. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/radiogenomika-i-radiomika-v-diagnostike-zlokachestvennyh-opuholey-obzor-literatury>

23. Andreev DA, Zavyalov AA. Medical informatics in ensuring quality control of oncological care: promising areas of development. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* [Internet]. 2021 Dec 4;76(5S):554-9. Available from: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1618>

Информация об авторах

Андреев Дмитрий Анатольевич – ученая степень doctor, присужденная в Erasmus University Medical Center; врач-дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «Научно-исследовательский институт организации

здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0003-0745-9474>, РИНЦ: SPIN-код: 7989-0581, AuthorID: 96856.

Завьялов Александр Александрович – д. м. н., профессор, врач-онколог, заведующий научно-клиническим отделом ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», <http://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, РИНЦ: SPIN-код: 5087-2394, AuthorID: 562286.

Information about authors

Dmitry A. Andreev – MD, PhD, Physician – Dermatovenerologist, Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, the State Budgetary Institution of Moscow “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department”, <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>, РИНЦ: SPIN-код: 7989-0581, AuthorID: 96856.

Aleksander A. Zavyalov – MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of Oncology, Head of the Scientific-Clinical Department of the State Budgetary Institution of Moscow “Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department”, <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, SPIN: 5087-2394, AuthorID: 562286.

Для корреспонденции:

Завьялов Александр Александрович

Correspondence to:

Aleksander A. Zavyalov

azav06@mail.ru