

Роль препаратов платины и их влияние на полный патологический ответ и прогноз у пациентов с *BRCA*-ассоциированным трижды негативным раком молочной железы после неоадьювантного лечения: опыт одного учреждения

Д.А. Еналдиева¹, П.В. Криворотько¹, Е.Н. Имянитов^{1, 2}, Е.К. Жильцова¹, Р.В. Донских¹, А.П. Соколенко^{1, 2}, Л.Ф. Шайхелисламова¹, Т.Т. Табагуа¹, Л.П. Гиголаева¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹, К.Ю. Зернов¹, С.С. Ерещенко¹, Р.М. Палтуев¹, А.А. Бессонов³, А.С. Артемьева¹, Р.С. Песопкий¹, Н.С. Амиров¹, А.С. Емельянов¹, В.В. Мортада¹, Я.И. Бондарчук¹, В.В. Семиглазов^{1, 4}, Т.Ю. Семиглазова¹, В.Ф. Семиглазов¹, А.М. Беляев^{1, 5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Диана Артуровна Еналдиева dianaenaldieva932@gmail.com

Введение. *BRCA*-ассоциированный трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) считается одним из самых агрессивных подтипов рака молочной железы при высокой чувствительности к химиотерапии, что обуславливает повышенный интерес к поиску новых вариантов лечения пациентов с этим подтипом рака.

Цель исследования – определить роль добавления препарата платины к стандартной системной неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) у пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 и оценить влияние препаратов платины на безрецидивную выживаемость у больных данной категории.

Материалы и методы. В исследование включено 75 пациентов с диагнозом первичного *BRCA*-ассоциированного ТНРМЖ, которые были распределены на 2 группы в зависимости от схемы проводимой НАХТ и далее на подгруппы в зависимости от завершенности курса проводимой НАХТ, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов.

Результаты. В I группу вошли 48 (64 %) пациентов, получивших схему AC–T, во II группе пациенты ($n = 27$ (36 %)) получали НАХТ по схеме AC–Tcarb. Пациенты II группы показали более высокую частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с пациентами I группы (73,7 % против 41,2 % соответственно, $p = 0,0433$). С учетом схем проводимой НАХТ пациенты I группы имели несколько более высокий риск развития рецидива по сравнению с пациентами II группы ($p = 0,099$).

Выводы. У больных первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ добавление препаратов платины к схеме НАХТ приводит к достижению pCR в 73,7 % случаев по сравнению с 41,2 % частотой достижения pCR после проведения стандартной антрациклин-таксановой НАХТ, что влечет за собой снижение риска возникновения рецидивов у данной категории пациентов. Проведение полного курса запланированной НАХТ имеет положительную тенденцию по достижению pCR у больных данной категории.

Ключевые слова: *BRCA1/2* мутация, трижды негативный рак молочной железы, рецидив рака молочной железы, препараты платины, полный патоморфологический ответ, неоадьювантная химиотерапия

Для цитирования: Еналдиева Д.А., Криворотько П.В., Имянитов Е.Н. и др. Роль препаратов платины и их влияние на полный патологический ответ и прогноз у пациентов с *BRCA*-ассоциированным трижды негативным раком

молочной железы после неoadъювантного лечения: опыт одного учреждения. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):48–55. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-48-55

The role of platinum-based antineoplastic drugs and their impact on complete pathological response and prognosis in patients with *BRCA*-associated triple-negative breast cancer after neoadjuvant treatment: a single institution experience

D.A. Enaldieva¹, P.V. Krivorotko¹, E.N. Imyaninov^{1, 2}, E.K. Zhiltsova¹, R.V. Donskikh¹, A.P. Sokolenko^{1, 2}, L.F. Shaykhelislamova¹, T.T. Tabagua¹, L.P. Gigolaeva¹, A.V. Komyakhov¹, K.S. Nikolaev¹, K.Yu. Zernov¹, S.S. Ershchenko¹, R.M. Paltuev¹, A.A. Bessonov³, A.S. Artemyeva¹, R.S. Pesotskiy¹, N.S. Amirov¹, A.S. Emelyanov¹, V.V. Mortada¹, Ya.I. Bondarchuk¹, V.V. Semiglazov^{1, 4}, T.Yu. Semiglazova¹, V.F. Semiglazov¹, A.M. Belyaev^{1, 5}

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L.D. Roman; 37–39 Liteinyy prospect, Saint Petersburg 191014, Russia;

⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Diana Arturovna Enaldieva dianaenaldieva932@gmail.com

Background. *BRCA*-associated triple negative breast cancer (TNBC) is considered one of the most aggressive subtypes of breast cancer with high sensitivity to chemotherapy, which leads to increased interest in finding new treatment options for patients with this subtype of breast cancer.

Aim. To determine the role of adding a platinum drug to standard systemic neoadjuvant therapy (NAC) for patients with primary *BRCA*-associated TNBC with clinical stage T1–3N0–3M0, and to evaluate the effect of platinum-based drugs on recurrence-free survival in patients of this category.

Materials and methods. The study included 75 patients diagnosed with primary *BRCA*-associated TNBC. They were divided into 2 groups depending on the NAC provided, and then they were subdivided depending on the completion of the course of ongoing NAC, the final pathomorphological result and the presence of recurrence.

Results. Group I included 48 (64 %) patients who received the AC–T regimen; in group II ($n = 27$ (36 %)) patients received NAC according to the AC–Tcarb regimen. Patients of group II showed a higher frequency of achieving pathological complete response (pCR) compared with patients of group I (73.7 % versus 41.2 %, respectively, $p = 0.0433$). Taking into account the NAC regimens being carried out, patients of group I had a slightly higher risk of recurrence compared to patients of group II ($p = 0.099$).

Conclusion. In patients with primary *BRCA*-associated TNBC, the addition of platinum compounds to the systemic NAC resulted in achieving of pCR in 73.7 % cases compared with 41.2 % pCR after the standard anthracycline-taxane NAC, which entails a reduced risk recurrence in this category of patients. Performing a full course of planned NAC has a positive trend in achieving pCR in patients of this category.

Keywords: *BRCA1/2* mutation, triple-negative breast cancer, breast cancer recurrence, platinum preparations, complete pathomorphological regression, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Enaldieva D.A., Krivorotko P.V., Imyaninov E.N. et al. The role of platinum-based antineoplastic drugs and their impact on complete pathological response and prognosis in patients with *BRCA*-associated triple-negative breast cancer after neoadjuvant treatment: a single institution experience. Опухоли женской репродуктивной системы = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-48-55

Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) считается одним из самых агрессивных подтипов рака молочной железы (РМЖ) при высокой чувствительности к химиотерапии [1–3]. Данная форма РМЖ является продуктом нарушения экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогена, а также рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2/neu) [4]. ТНРМЖ встречается значительно чаще при наличии герминальной мутации *BRCA1*, так как именно регулирование дифференцировки стволовых клеток

в эстрогенозависимые отчасти обусловлено работой гена *BRCA1*, следовательно, при наличии мутации в гене *BRCA1* происходит нарушение трансформации рецепторов эстрогена, что как раз и лежит в основе развития *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ ($p < 0,001$) [5].

Сведения об уникальных особенностях герминальных мутаций *BRCA1/2* при РМЖ вызывают повышенный интерес к поиску различных вариантов лечения пациентов с трижды негативным подтипом, поскольку при одних и тех же схемах химиотерапии частота достижения полного патоморфологического ответа

(pathological complete response, pCR) у пациентов с мутациями *BRCA1/2* значимо выше, чем у пациентов без мутаций.

Отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона, эстрогена и HER2/neu делает данный вид опухоли нечувствительным к проведению антигормональной или таргетной терапии. Все больше доказательств в пользу того, что *BRCA*-ассоциированный ТНРМЖ связан с лучшим ответом на схемы системного лечения препаратами, повреждающими ДНК, такими как доксорубин, PARP-ингибиторы, митомицин и т. д.

При назначении в качестве неoadъювантной терапии стандартная схема химиотерапии, включающая антрациклин-таксановый режим (АС–Т), приводит к pCR у 30–50 % пациентов. Кроме того, пациенты, достигшие pCR, имеют отличный долгосрочный прогноз по сравнению с больными, достигшими частичного патоморфологического ответа (pathological partial response, pPR) [6, 7].

В 2018 г. были проведены ретроспективный анализ частоты достижения pCR после стандартной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме АС–Т и сравнение общей и безрецидивной выживаемости (БПВ) между группами с pCR и pPR у пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ ($n = 53$). Это исследование продемонстрировало высокую частоту достижения pCR после антрациклин-таксановой схемы НАХТ при *BRCA*-ассоциированном ТНРМЖ, а показатели выживаемости подтвердили прогностическую ценность pCR у данной когорты пациентов [1].

Впоследствии также было сообщено о лучших результатах у пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ после неoadъювантного лечения по схеме АС–Т: частота pCR составила 68 % по сравнению с 37 % у пациентов с ТНРМЖ без мутации *BRCA* ($p = 0,01$) [2, 3].

Антрациклин-таксановый режим показал высокие результаты по достижению pCR и остается важнейшим компонентом стандартной системной НАХТ при ТНРМЖ. Однако особый интерес представляют работы, показавшие более хорошие результаты при применении системной терапии в сочетании с препаратами платины при ТНРМЖ при наличии мутации *BRCA1/2*.

Высокая чувствительность *BRCA1*-зависимых опухолей к препаратам платины была первоначально продемонстрирована Т. Byrski и соавт. (2009) при попытке применить цисплатин в неoadъювантном монорежиме у 10 пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ, в результате чего pCR был достигнут в 90 % (9/10) случаев [8]. В 2010 г. этой же группой исследователей было показано, что низкая частота pCR наблюдалась у больных с *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ, получавших доксорубин и доцетаксел (АТ) или циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (CMF) (8 % (1/14) и 7 % (2/25) соответственно), а после лечения цисплатином наблюдалась высокая частота достижения pCR

(83 % (10/12)) [9]. А в 2014 г. более расширенное исследование НАХТ на основе препаратов платины продемонстрировало лучшую эффективность у пациентов с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ (pCR был достигнут в 65 (61 %) случаях из 107) [10].

Добавление карбоплатина к стандартной антрациклин-таксановой схеме неoadъювантного лечения привело к большей частоте достижения pCR по сравнению с результатами после стандартной схемы химиотерапии (40,9 % против 21,5 %, $p = 0,005$), что обусловило увеличение как общей, так и БПВ у пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ [11].

Исследование GeparOcto (2020) продемонстрировало, что при *BRCA*-ассоциированном ТНРМЖ частота достижения pCR была более высокой по сравнению с пациентами с ТНРМЖ без мутации *BRCA1/2* (69,6 % против 46,0 %) при добавлении препарата платины к стандартной схеме химиотерапии ($p = 0,005$) [12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы BrightTNess с участием 634 больных ТНРМЖ при попытке добавления ингибитора PARP велипариба к карбоплатину или только карбоплатина к стандартной антрациклин-таксановой схеме химиотерапии показано, что добавление ингибитора PARP не играет существенной роли в достижении pCR в данной группе пациентов (168 (53 %) пациентов из 316, $p < 0,0001$), однако добавление карбоплатина к стандартной схеме химиотерапии показало существенное увеличение частоты достижения pCR (92 (58 %) пациента из 160, $p = 0,36$) [13].

Анализ подгрупп в рандомизированном исследовании фазы III TNT (2018) показал, что пациенты с мутацией *BRCA1/2*, по-видимому, лучше реагируют на карбоплатин, чем на доцетаксел (частота объективного ответа составила 66,7 % (12/18) по сравнению с 35,7 % (5/14), $p = 0,15$) [14].

В метаанализе J.G.P. Pandey и соавт. (2019) по лечению препаратами платины пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ была показана высокая частота достижения pCR в условиях НАХТ по сравнению с ТНРМЖ без мутации ($p < 0,0001$) [15]. Поэтому необходимо исследовать эту связь между мутацией *BRCA* и химиочувствительностью опухоли к препаратам платины [16, 17].

Цель исследования — определить роль добавления препарата платины к стандартной системной НАХТ у пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 и оценить влияние препаратов платины на БПВ у больных данной категории.

Материалы и методы

Исследование проходило на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В исследование было включено 75 пациентов с диагнозом первичного *BRCA*-ассоциированного ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0, которые проходили лечение в период с 2016 по 2022 г. и по предиктивной оценке распределялись на 2 группы: I группа – НАХТ по схеме АС–Т (4 цикла НАХТ по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующим получением паклитаксела 80 мг/м² в еженедельном режиме до 12 циклов), II группа – НАХТ по схеме АС–ТCarb (4 цикла НАХТ по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующим получением НАХТ паклитакселом 80 мг/м² и карбоплатином АUC2 в еженедельном режиме до 12 циклов). Каждая группа подразделялась на подгруппы в зависимости от завершения курса проводимой неоадьювантной системной терапии, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Для сравнения групп в отношении бинарных показателей использовался точный тест Фишера. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Мейера, *log-rank*-теста и однофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

75 пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 распределялись на 2 группы в зависимости от проводимой системной терапии. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 41 (26–62) год.

Пациенты I группы ($n = 48$ (64 %)) распределялись на 2 подгруппы (табл. 1): полный и незавершенный курс химиотерапии. Полный курс химиотерапии получили 34 (70,8 %) пациента, из которых pCR был достигнут

у 14 (41,2 %), а pPR – у 20 (58,8 %). 10 (20,8 %) пациентов данной группы в последующем имели рецидив заболевания: в группе пациентов с достигнутым pCR количество рецидивов было меньше по сравнению с группой, где был достигнут pPR (2 (20 %) по сравнению с 8 (80 %) соответственно). Незавершенный курс химиотерапии получили 14 (29,2 %) пациентов, среди которых достижение pCR было зарегистрировано у 3 (21,4 %), а pPR – у 11 (78,6 %). В группе пациентов с достигнутым pPR рецидивы были зарегистрированы у 6 (54,4 %) больных, в то время как в группе пациентов с pCR рецидивов не отмечено.

Пациенты II группы ($n = 27$ (36 %)) также распределялись на 2 подгруппы (табл. 2): полный и незавершенный курс химиотерапии. Полный курс химиотерапии получили 19 (70,4 %) пациентов, из которых pCR был достигнут у 14 (73,7 %), а pPR – у 5 (26,3 %). Местный рецидив за время наблюдения не выявлен или не зарегистрирован ни у одного из них. Незавершенный курс химиотерапии получили 8 (29,6 %) пациентов, среди которых pCR был зарегистрирован у 5 (62,5 %), а pPR – у 3 (21,4 %). Среди пациентов с достигнутым pPR рецидив был зарегистрирован в 1 (33,3 %) случае, у пациентов с pCR рецидивов не отмечено.

Анализ статистически значимой связи частоты достижения pCR с завершением системной НАХТ внутри I и II групп не показал существенных результатов, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов (табл. 3, рис. 1).

Сравнительный анализ частоты достижения pCR в зависимости от добавления препарата платины к стандартной НАХТ показал преимущество II группы по сравнению с I группой пациентов (73,7 % по сравнению с 41,2 %, $p = 0,0433$). Проведение незавершенного объема антрациклин-таксановой НАХТ в сочетании с производными платины также демонстрирует лучшие показатели частоты достижения pCR, нежели стандартная схема неоадьювантной системной терапии

Таблица 1. Анализ данных пациентов I группы в зависимости от завершения курса проведенной неоадьювантной химиотерапии, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов в каждой подгруппе, $n = 48$

Table 1. Analysis of data of patients (group I) depending on the completion of the course of neoadjuvant chemotherapy, the final pathomorphological result and the presence of recurrence in each subgroup, $n = 48$

Полный курс химиотерапии, n (%) Complete course of chemotherapy, n (%)		Число рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)		Незавершенный курс химиотерапии, n (%) Incomplete course of chemotherapy, n (%)		Число рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)	
34 (70,8)		10 (20,8)		14 (29,2)		6 (12,5)	
pCR	pPR	pCR	pPR	pCR	pPR	pCR	pPR
14 (41,2)	20 (58,8)	2 (20,0)	8 (80,0)	3 (21,4)	11 (78,6)	0	6 (55,0)

Примечание. Здесь и далее pCR и pPR – полный и частичный патоморфологический ответ соответственно.

Note. Here and further pCR and pPR are complete and partial pathomorphological responses, respectively.

Таблица 2. Анализ данных пациентов II группы в зависимости от завершенности курса проведенной неоадъювантной химиотерапии, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов в каждой подгруппе, $n = 27$ **Table 2.** Analysis of of data of patients (group II) depending on the completion of the course of neoadjuvant chemotherapy, the final pathomorphological result and the presence of recurrence in each subgroup, $n = 27$

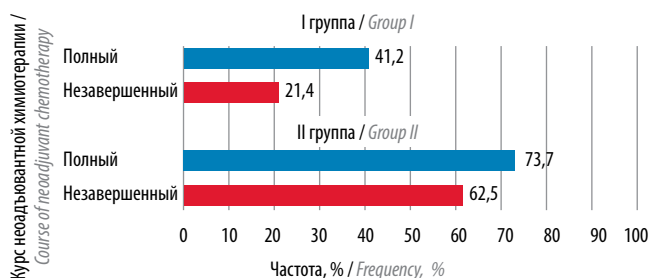
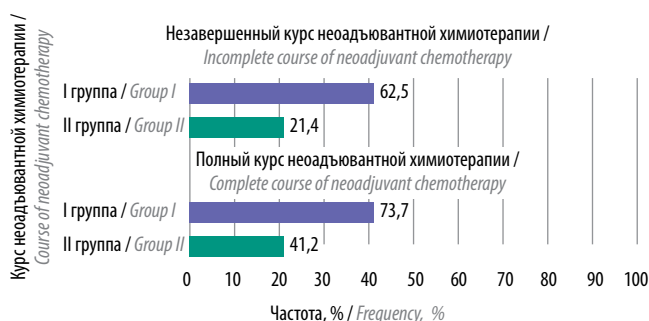
Полный курс химиотерапии, n (%) Complete course of chemotherapy, n (%)		Число рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)		Незавершенный курс химиотерапии, n (%) Incomplete course of chemotherapy, n (%)		Число рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)	
19 (70,4)		0		8 (40,1)		1 (33,3)	
pCR	pPR	pCR	pPR	pCR	pPR	pCR	pPR
14 (73,7)	5 (26,3)	0	0	5 (62,5)	3 (37,5)	0	1 (33,3)

Таблица 3. Частота достижения pCR в группах пациентов в зависимости от завершенности курса проведенной неоадъювантной химиотерапии, n (%)**Table 3.** The frequency of achieving pCR in patient groups depending on the completion of the course of neoadjuvant chemotherapy, n (%)

Группа Group	Курс неоадъювантной химиотерапии Course of neoadjuvant chemotherapy		p
	Полный Complete	Незавершенный Incomplete	
I	3/14 (21,4)	14/34 (41,2)	0,3201
II	5/8 (62,5)	14/19 (73,7)	0,6578

Таблица 4. Сравнительный анализ частоты достижения pCR в группах пациентов в зависимости от добавления препарата платины и завершенности химиотерапии, n (%)**Table 4.** Comparative analysis of the frequency of achieving pCR in patient groups depending on the addition of a platinum-based drug and the completion of chemotherapy, n (%)

Курс неоадъювантной химиотерапии Course of neoadjuvant chemotherapy	I группа Group I	II группа Group II	p
Полный Complete	14/34 (41,2)	14/19 (73,7)	0,0433
Незавершенный Incomplete	3/14 (21,4)	5/8 (62,5)	0,0815

**Рис. 1.** Частота достижения pCR в группах пациентов в зависимости от завершенности курса проведенной неоадъювантной химиотерапии**Fig. 1.** The frequency of achieving pCR in patient groups depending on the completion of the course of neoadjuvant chemotherapy**Рис. 2.** Частота достижения pCR в группах пациентов в зависимости от добавления препарата платины и завершенности химиотерапии**Fig. 2.** The frequency of achieving pCR in patient groups depending on the addition of a platinum-based drug and the completion of chemotherapy

(62,5 % по сравнению с 21,4 %, $p = 0,0815$) (табл. 4, рис. 2).

Медиана продолжительности наблюдения составила 20,7 (30,6–13,6) мес. В результате сравнительного анализа нами была выявлена тенденция к наличию различий между группами в отношении БРВ ($p = 0,099$): у пациентов I группы риск развития рецидива был несколько выше по сравнению с пациентами II группы, где к стандартной НАХТ добавляли препарат платины (отношение рисков 3,25; 95 % доверительный интервал 0,74–14,26) (рис. 3).

Обсуждение

Несмотря на прогресс в лечении первичного *BRCA*-ассоциированного ТНРМЖ, он по-прежнему остается самым агрессивным подтипом РМЖ за счет своей гетерогенности, а также высокой тенденции к метастазированию в другие органы и рецидивированию после постановки диагноза [18]. Однако ТНРМЖ имеет превосходный прогноз после достижения pCR после НАХТ по сравнению с другими молекулярными подтипами [19]. Среди подтипов ТНРМЖ 75 % являются базальноподобными, и они чаще всего связаны с герминальной мутацией *BRCA1*. *BRCA*-ассоциированные карциномы характеризуются дефектами репарации ДНК, вследствие чего препаратами выбора для терапии

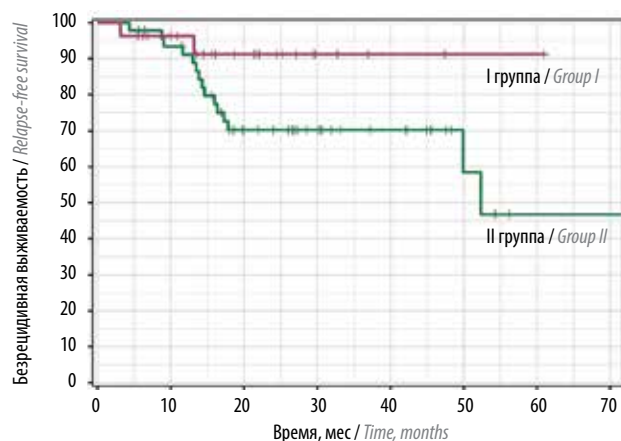


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов I и II групп
Fig. 3. Relapse-free survival of the patients of groups I and II

таких опухолей могут быть цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, а именно производные платины.

Настоящее исследование показало, что пациенты, получившие системную НАХТ с добавлением препаратов платины, имеют более высокую частоту достижения pCR по сравнению с пациентами, получившими антрациклин-таксановую схему НАХТ. Необходимо также принимать во внимание тот факт, что пациенты, получившие полный курс НАХТ, имеют лучший прогноз по достижению pCR, чем пациенты, не завершившие НАХТ (73,7 % по сравнению с 41,2 %, $p = 0,0433$) по ряду причин (к примеру, по причине развития нежелательных явлений в виде гематологической токсичности (лейкопения, нейтропения), гепатотоксичности (гипертрансаминаземия); поэтому компенсирование нежелательных явлений — одна из основных задач при проведении НАХТ).

Исходя из вышеперечисленных данных, есть тенденция к формированию мнения о том, что соединения платины у пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 оказывают благоприятный эффект на достижение pCR.

Пациенты с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 имеют более продолжительный безрецидивный период, чем пациенты со спорадическим РМЖ [19–22]. С учетом схем проводимой системной НАХТ пациенты I группы, достигшие pCR, имели несколько больший риск развития рецидива по сравнению с пациентами II группы, достигшими pCR (отношение рисков 3,25; 95 % доверительный интервал 0,74–14,26; $p = 0,099$).

Наши данные не противостоят данным об отмечаемом благоприятном прогнозе пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 при включении в системную НАХТ соединений платины.

В настоящее время проводятся дальнейшие исследования по изучению добавления препаратов платины к антрациклин-таксановой НАХТ.

Выводы

У пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ добавление соединений платины к схеме системной НАХТ приводит к достижению pCR в 73,7 % случаев по сравнению с 41,2 % частотой достижения pCR после проведения стандартной антрациклин-таксановой НАХТ, что влечет за собой снижение риска возникновения рецидивов у данной категории пациентов. Проведение полного курса запланированной НАХТ имеет положительную тенденцию по достижению pCR у больных данной категории.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Geyer F., Pareja F., Weigelt B. et al. The spectrum of triple-negative breast disease: high- and low-grade lesions. *Am J Pathol* 2017;187(10):2139–51.
2. Khosravi-Shahi P., Cabezon-Gutiérrez L., Custodio-Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(1):32–9.
3. Jiang Y., Ma D., Suo C. et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies. *Cancer Cell* 2019;35(3):428–40.
4. Bianchini G., Balko J.M., Mayer I.A. et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:674–90.
5. Palomba G., Budroni M., Olmeo N. et al. Triple-negative breast cancer frequency and type of *BRCA* mutation: clues from Sardinia. *Oncol Lett* 2014;7(4):948–52.
6. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164–72.
7. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796–804.
8. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):359–63. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-x
9. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(3):375–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019
10. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):401–5. DOI: 10.1007/s10549-014-3100-x
11. Zhang J., Yao L., Liu Y. et al. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in *BRCA1/2*-mutated triple-negative

- breast cancer. *Int J Cancer* 2021;148(4):941–9. DOI: 10.1002/ijc.33234
12. Pohl-Rescigno E., Hauke J., Loibl S. et al. Association of germline variant status with therapy response in high-risk early-stage breast cancer: a secondary analysis of the GeparOcto randomized clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):744–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0007
 13. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M. 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;19(4):497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6
 14. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U. et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCAness* subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628–37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
 15. Pandey J.G.P., Balolong-Garcia J.C., Cruz-Ordinario M.V.B., Que F.V.F. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019;19(1):1065. DOI: 10.1186/s12885-019-6253-5
 16. Hahnen E., Lederer B., Hauke J. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1378–85. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1007
 17. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M. et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(7):1497–508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127
 18. Costa R.L.B., Gradishar W.J. Triple-negative breast cancer: current practice and future directions. *J Oncol Pract* 2017;13(5):301–3. DOI: 10.1200/JOP.2017.023333
 19. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology Review. 11th edn. 2018.
 20. Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J. et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):169–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4
 21. Bignon L., Fricker J., Nogues C. et al. Efficacy of anthracycline/taxane-based neo-adjuvant chemotherapy on triple-negative breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Breast J* 2018;24(3):269–77.
 22. Cortesi L., Masini C., Cirilli C. et al. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer* 2010;10:90. DOI: 10.1186/1471-2407-10-90

Вклад авторов

Д.А. Еналдиева, П.В. Криворотко, Е.К. Жильцова, Л.Ф. Шайхелисламова: написание статьи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;
Р.В. Донских, А.П. Соколенко, Т.Т. Табагуа: анализ полученных данных и разработка дизайна исследования;
Р.С. Песоцкий, А.С. Емельянов, В.В. Мортада, Л.П. Гиголаева, С.С. Ерещенко, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, К.Ю. Зернов, В.В. Семиглазов: написание статьи;
А.С. Артемьева, Н.С. Амиров, Я.И. Бондарчук: получение и анализ данных патоморфологического исследования;
В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, А.А. Бессонов, Т.Ю. Семиглазова, Е.Н. Имянитов, А.М. Беляев: консультативная помощь.

Authors' contributions

D.A. Enaldieva, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova, A.S. Shaikhelislamova: writing the article, collecting the data obtained and developing the design of the study;
R.V. Donskikh, A.P. Sokolenko, T.T. Tabagua: analysis of the obtained data and development of the study design;
R.S. Pesotskiy, L.F. Emelyanov, V.V. Mortada, L.P. Gigolaeva, S.S. Yerechshenko, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, K.Yu. Zernov, V.V. Semiglazov: writing the article;
A.S. Artemyeva, N.S. Amirov, Ya.I. Bondarchuk: acquisition and analysis of pathomorphological data;
V.F. Semiglazov, R.M. Paltuev, A.A. Bessonov, T.Yu. Semiglazova, E.N. Imyaninov, A.M. Belyaev: advisory assistance.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Еналдиева / D.A. Enaldieva: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>
П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>
К.С. Николаев / K.S. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>
В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>
К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>
Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>
А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>
Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>
Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
А.М. Беляев / A.M. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyaninov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
Р.В. Донских / R.V. Donskikh: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>
А.П. Соколенко / A.P. Sokolenko: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>
Л.Ф. Шайхелисламова / L.F. Shaykhelislamova: <https://orcid.org/0000-0001-9623-3877>
С.С. Ерещенко / S.S. Yerechshenko: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>
А.А. Бессонов / A.A. Bessonov: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7641>
В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-0266).
Funding. This study has been supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-0266).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.