

Дозоуплотненная неоадьювантная химиотерапия первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования

Е. И. Коваленко¹, Я. А. Жуликов¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}, М. В. Хорошилов¹, А. В. Петровский^{1,4}, Д. А. Денчик¹, Д. И. Дружинина¹, И. К. Воротников¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) является стандартом лечения ТН РМЖ начиная с самых ранних стадий, а достижение полного лечебного патоморфоза (pCR) ассоциировано не только с достоверным увеличением бессобытийной и общей выживаемости, но и напрямую влияет на дальнейшую лечебную тактику. При отсутствии pCR назначается еще и адьювантная терапия, тогда как в случае достижения pCR дополнительное лекарственное лечение не проводится. Несмотря на большое число исследований, посвященных НАХТ ТН подтипа РМЖ, использование в опубликованных работах схем химиотерапии, различающихся как по составу препаратов, так и по режимам их дозирования, затрудняет интерпретацию результатов и выбор наиболее эффективного варианта лечения для клинической практики.

Цель исследования. Изучение эффективности дозоинтенсивной НАХТ по схеме 4ddAC, затем 12 еженедельных введений паклитаксела и карбоплатина при ТН РМЖ по частоте pCR и системе RCB; определение предиктивных факторов эффективности данного режима НАХТ и влияния дозоинтенсивности лечения на частоту pCR.

Методы. В проспективное однорукавное исследование включены 154 пациентки с ТН РМЖ, получившие дозоинтенсивную НАХТ по вышеуказанной схеме с января 2017 по март 2022 года. 58,5% пациенток имели III стадию заболевания, 21,4% – поражение лимфоузлов уровня N3.

Результаты. Частота pCR (RCB0) составила 53,25% (n = 82), RCB0-I – 66,88% (n = 103) и была выше при T1–2 vs T3–4 (75,90 и 56,3%; p = 0,020), прогрессирование заболевания наблюдалось у 3,25% (n = 4). При операбельном раке частота pCR составила 58,60%, при местнораспространенном – 47,60%. Герминальные мутации в генах BRCA1/2 выявлены в 21,43% (n = 33), наиболее часто встречаемой мутацией была BRCA15382insC – 63,64% (21/33). На долю редких мутаций (выявленных с помощью NGS) пришлось 30,3% (n = 10). Единственным фактором, ассоциированным с достоверным увеличением частоты pCR, был возраст ≤ 50 лет (p = 0,010), отмечена тенденция к повышению частоты pCR в подгруппах T1–2 (p = 0,052) и BRCA1/2 mut (p = 0,080). Редукция дозы выполнялась только в связи с развитием нежелательных явлений II–III степени, при этом влияния дозоинтенсивности на достижение pCR не выявлено.

Выводы. Данное исследование является наиболее крупным по изучению эффективности НАХТ по схеме 4 ddAC, затем 12 PC при ТН РМЖ. Режим позволяет добиться высокой частоты pCR, несмотря на большой вес пациенток с местнораспространенным РМЖ. Высокая частота редких мутаций в генах BRCA1/2 и потенциальная терапевтическая значимость этого маркера при сохранении резидуальной болезни диктуют необходимость выполнения NGS всем пациенткам с ТН РМЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоадьювантная химиотерапия, тройной негативный рак молочной железы, BRCA1/2, дозоуплотненные режимы химиотерапии, препараты платины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial

E. I. Kovalenko¹, Ya. A. Zhulikov¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}, M. V. Khoroshilov¹, A. V. Petrovskiy^{1,4}, D. A. Denchik¹, D. I. Drujinina¹, I. K. Vorotnikov¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is the standard of care for II–III stages of TN BC. Complete pathomorphological response (pCR) is associated with a significant increase in event-free and overall survival. In addition, in the absence of pCR, post-neoadjuvant adjuvant therapy is prescribed, while if pCR is achieved, additional treatment is not carried out. Despite a large number of studies on NACT of TN BC, different NACT regimens in various clinical trials make it difficult to interpret their results.

Objective. To investigate the efficacy of 4ddAC followed by 12 weekly cycles of paclitaxel and carboplatin in TN BC (according to the RCB system and the frequency of pCR); determine the predictive factors for the effectiveness of this chemotherapy regimen, and the effect of dose intensity on the pCR rate. **Methods.** This prospective study included 154 patients with TN breast cancer who received dose-dense neoadjuvant chemotherapy from January 2017 to March 2022.

Results. pCR rate was 53.25% (n = 82), RCB0-I was 66.88% (n = 103), disease progression was observed in 3.25% (n = 4). The frequency of germline mutations in the BRCA1/2 genes was 21.43% (n = 33). The most common mutation was BRCA1 5382insC – 63.64% (n = 21) of all BRCA1/2 mutations. Rare mutations detected by NGS accounted for 30.3% (n = 10). The only factor associated with a significant increase in the pCR rate was age ≤ 50 years (p = 0.010), there was a trend towards an increase pCR rate in the subgroups T1–2 (p = 0.052) and BRCA1/2 mut (p = 0.080). There was no effect of the dose intensity on the achievement of pCR.

Conclusions. This retrospective analysis is the largest study evaluating the efficacy of 4 ddAC followed by 12 PC in NACT TN BC. The regimen allows to achieve a high frequency of pCR, despite the large proportion of patients with locally advanced breast cancer. The high frequency of rare mutations in the BRCA1/2 genes and the potential therapeutic significance of this marker in residual disease treatment dictates the need for NGS in all patients with TN in breast cancer.

KEYWORDS: neoadjuvant chemotherapy, triple negative breast cancer, BRCA1/2, dose-dense chemotherapy regimens, platinum agents.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Наиболее прогностически неблагоприятным молекулярно-биологическим подтипом является тройной негативный (ТН) рак молочной железы (РМЖ), характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР), прогестерона (ПР) и HER2/neu и выявляющийся в 15–20% всех случаев РМЖ [1, 2]. При агрессивных биологических подтипах, включая ТН, неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) является стандартом лечения начиная с ранних стадий, что связано не только с возможностью уменьшения объема последующего оперативного вмешательства, но и разработанной тактикой постнеoadъювантной терапии, опирающейся на результаты послеоперационного гистологического исследования [3, 4]. Последовательное назначение антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии ± препараты платины при ТН РМЖ позволяет достичь полного патоморфологического ответа (pCR) у 37–57% пациентов [5–8]. По данным крупного метаанализа, включившего более 27 тысяч пациентов, достижение pCR при ТН РМЖ достоверно улучшает 5-летнюю бессобытийную выживаемость до 90% по сравнению с 57% при наличии резидуальной болезни и значительно увеличивает 5-летнюю общую выживаемость до 94% против 75% при отсутствии pCR [9]. К сожалению, в разных клинических исследованиях использовались различные режимы НАХТ (дозоинтенсивность этапа AC – раз в 3 или 2 недели, таксан в монотерапии или в комбинации с платиной, паклитаксел еженедельно или доцетаксел раз в 3 недели), что затрудняет интерпретацию результатов и определение оптимальной схемы лечения.

Согласно теории Нортон и Саймона, эффективность химиотерапии зависит не только от особенности фармакокинетики препаратов, но и от интервалов между их введением: снижение времени на восстановление популяции опухолевых клеток в результате уменьшения интервалов повышает вероятность эрадикации опухоли [10]. Справедливость этой теории была успешно доказана как в отдельных исследованиях, так и в крупном метаанализе, включившем 37 298 пациенток из 26 исследований по адъювантной химиотерапии (ХТ). Показано, что назначение дозоуплотненных антрациклинсодержащих режимов химиотерапии (каждые 2 недели с поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором [Г-КСФ]) по сравнению со стандартным ре-

жимом (каждые 3 недели) достоверно улучшает безрецидивную и опухоль-специфическую выживаемость вне зависимости от экспрессии ЭР и является безопасным, так как не влияет на смертность от других причин [11, 12]. Результаты этого метаанализа были экстраполированы на стратегию НАХТ РМЖ, а дозоуплотненный режим по схеме AC раз в 2 недели (ddAC) с последующим переходом на таксаносодержащую терапию стал широко применяться при раннем и местнораспространенном РМЖ.

Вопрос о необходимости добавления препаратов платины к паклитакселу в НАХТ ТН РМЖ по-прежнему является дискуссионным. В крупном метаанализе, включившем более 2100 пациенток с ТН РМЖ, было показано, что добавление карбоплатина к паклитакселу в НАХТ достоверно увеличивает частоту pCR в общей популяции с 37,0 до 52,1%, но не в популяции с наличием герминальных BRCA1/2-мутаций: 58,0% против 54,3% [8]. Опираясь на данные метаанализа и результаты исследования BrighTNess, показавшего не только увеличение частоты pCR, но и бессобытийной выживаемости [13], добавление препаратов платины в НАХТ может быть рассмотрено у большинства пациенток с ТН РМЖ. Роль препаратов платины в НАХТ ТН РМЖ с наличием герминальных мутаций в генах BRCA1/2 остается неясной.

Несмотря на большое число исследований, посвященных НАХТ ТН РМЖ, эффективность четырехкомпонентного режима ХТ (4ddAC, затем 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² + карбоплатин AUC 1.5–2 (12 PCb) или AUC 6 каждые 3 недели) оценена лишь в нескольких программах [7, 13–15]. Отсутствие единой позиции при выборе режима НАХТ при ТН РМЖ может быть продемонстрировано в исследовании KEYNOTE-522, в котором выбранным исследователями режимом ХТ стал 12 PC, затем 4 AC/EC каждые 3 недели ± пембролизумаб, и Impassion031 с выбранным режимом 12 наб-паклитаксел 125 мг/м² еженедельно, затем 4 ddAC [16, 17].

Кроме того, лишь некоторые исследования используют в оценке эффективности дозоинтенсивной НАХТ систему Residual Cancer Burden (RCB). Класс RCB является независимым прогностическим фактором при всех подтипах РМЖ, в том числе при ТН. Влияние индекса RCB на 3-, 5- и 10-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) при ТН РМЖ продемонстрировано в крупном метаанализе [18].

Так, показатели 3- и 5-летней БРВ составляют соответственно 93 и 91,0 при RCB 0 и 84 и 80% при RCB I. При RCB II и III эти показатели составляют 70 и 66%, а также 32 и 28% соответственно.

Таким образом, изучение эффективности и переносимости НАХТ по схеме 4 ddAC, затем 12 PCb при ТН РМЖ остается по-прежнему актуальным.

Целью данного исследования является изучение эффективности по системе RCB дозо-интенсивной НАХТ ТН РМЖ (4ddAC, затем 12 PCb); определение предиктивных факторов эффективности данного режима химиотерапии и влияния дозоинтенсивности лечения на частоту pCR.

Материалы и методы

Пациенты

В данное проспективное исследование были включены пациенты с операбельным или местнораспространенным ТН РМЖ, получавшие неoadьювантную химиотерапию в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с января 2017 по март 2022 года. Всего в исследование включено 154 пациентки со II–III стадией РМЖ (включая первичную отечно-инфильтративную форму, $n = 3$).

Процедуры исследования

У всех пациенток был гистологически подтвержденный с помощью core-биопсии первичной опухоли / регионарных лимфоузлов диагноз инвазивного РМЖ. Отрицательная экспрессия РЭ и РП была определена как менее 1% позитивных ядер опухолевых клеток. Отрицательная экспрессия *HER2* определялась как 0 или 1+, по данным иммуногистохимического исследования или 2+ при отсутствии амплификации гена *HER2*, по данным FISH (Fluorescence *In situ* Hybridization).

Всем пациентам перед началом лечения выполняли маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфоузлов, магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез по показаниям, комплексное обследование для исключения наличия отдаленных метастазов, эхокардиографию, общий и биохимический анализы крови. Для определения наиболее часто встречаемых мутаций в славянской популяции в генах *BRCA1* (5382InsC, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и *BRCA2* (6174DelT) всем пациенткам выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР). В 58 (37,66%) случаях при отсутствии мутаций, по данным ПЦР и наличии семейного анамнеза, выполняли секвенирование нового поколения (NGS) генов *BRCA1/2*. До начала лечения выполнялась пункция всех увеличенных регионарных лимфоузлов. При планировании органосохранной операции (сT1–2, при отсутствии мутаций в генах *BRCA1/2* [*BRCA1/2* wt]) устанавливалась рентгеноконтрастная метка в первичную опухоль. Маммографию и УЗИ регионарных лимфоузлов (\pm МРТ) повторно выполняли после завершения первого блока НАХТ и перед хирургическим лечением. Комплексное обследование для исключения отдаленных метастазов повторно проводили перед хирургическим лечением.

Пациенткам назначалась НАХТ по схеме ddAC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 2 недели) с поддержкой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), или эмпэгфилграстим 7,5 мг подкожно однократно через более 24 часа после окончания введения химиопрепаратов, или филграстим по 5 мкг/кг подкожно с 3-го по 7-й дни цикла (при несоблюдении дозового интервала в связи с нейтропенией III–IV степени на следующих курсах филграстим назначался в прежней дозе, но с 3-го по 9-й дни цикла) – 4 цикла; затем 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² + карбоплатин AUC 2.

У всех пациентов перед проведением каждого цикла химиотерапии были адекватные показатели общего (нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$) и биохимического анализа крови (печеночные ферменты менее 2,5 нормы), фракция выброса левого желудочка $\geq 55\%$. Контроль анализов крови осуществлялся не ранее 2 дней перед каждым циклом НАХТ. При развитии гематологической токсичности – нейтропении III–IV степени, тромбоцитопении II и более степени – очередной курс откладывался до снижения токсичности до I степени. При развитии тромбоцитопении II степени на фоне второго блока ХТ очередной курс проводился без карбоплатина. При восстановлении показателей крови карбоплатин возобновляли с редуцией дозы до AUC 1,5. При повторном эпизоде тромбоцитопении II и более степени карбоплатин отменяли. При несоблюдении интервала лечения в связи с нейтропенией III–IV степени на фоне второго блока НАХТ назначали филграстим 300 мкг подкожно в 3–4-й дни цикла, при несоблюдении интервала лечения на фоне Г-КСФ дозу карбоплатина редуцировали до AUC 1,5. При развитии полинейропатии II степени дозу паклитаксела редуцировали до 60 мг/м², в случае нарастания степени данного нежелательного явления НАХТ завершалась. При отрицательной динамике на фоне первого блока НАХТ при операбельном раке проводилось хирургическое лечение с последующей адьювантной терапией. При нерезектабельной опухоли начинался второй блок НАХТ. При отрицательной динамике на фоне второго блока НАХТ радикальное хирургическое лечение проводилось при сохранении операбельности процесса. При прогрессировании заболевания и неоперабельном процессе назначалась лучевая терапия по радикальной программе на фоне капецитабина. У пациенток с расpadом опухоли выполнялась санационная мастэктомия.

Хирургическое лечение выполнялось не позднее 6 недель от завершения НАХТ. Выбор объема операции основывался на стадии заболевания, наличии или отсутствии мутаций в генах *BRCA1/2*, предпочтениях пациентки и клиническом эффекте НАХТ.

Эффективность лечения оценивалась во всей популяции по частоте pCR и по системе RCB.

Адьювантная лучевая терапия назначалась согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России. При отсутствии pCR назначалась адьювантная терапия капецитабином 2000 мг/м² в сутки 1–14-й дни, каждые 3 недели – восемь циклов. Во время лучевой терапии капецитабин не прерывался.

Таблица 1
Характеристики пациентов

Характеристика	Количество, n = 154	Процент
Возраст		
Средний 47,4 (28–69) Медиана 47		
≤ 50	96	62,34
> 50	58	37,66
Распространенность		
Op	70	45,45
Mp	84	54,55
Стадии		
IIA	40	25,97
IIB	24	15,58
IIIA	22	14,29
IIIB	35	22,73
IIIC	33	21,43
cT		
T1–2	83	53,90
T3–4	71	46,10
cN		
0	53	34,42
1	46	29,87
2	22	14,29
3	33	21,43
Гистологический подтип		
НСТ	147	95,45
Метапластический	3	1,95
Дольковый	2	1,30
Аденокистозный	1	0,65
Медуллярный	1	0,65
Grade		
I–II	54	35,06
3	100	64,94
BRCA1/2-статус		
BRCA1/2 wt	119	77,27
BRCA1 mut	33	21,43
BRCA2 mut	2	1,30
CHEK2	1	0,65

Таблица 2
Дозоинтенсивность лечения

	Количество	Процент
Дозоинтенсивность AC		
Средняя		92,77
Медиана	33	97,67
≥ 90%	114	74,03
< 90%	38	24,68
Прогрессирование	2	1,30
Дозоинтенсивность таксанов		
Средняя		90,72
Медиана		93,91
≥ 90%	93	60,78
< 90%	56	36,60
Прогрессирование	4	2,61
Дозоинтенсивность карбоплатина		
Средняя		86,81
Медиана		91,67
≥ 90%	88	57,52
< 90%	61	39,87
Прогрессирование	4	2,61

Частота различных мутаций в генах BRCA1/2, n = 33 (от всего числа BRCA1/2 mut, %)

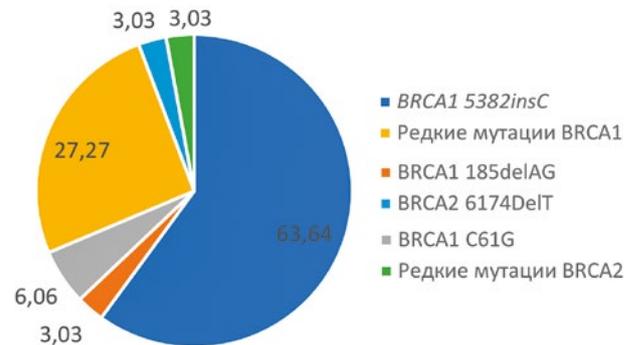


Рисунок 1. Встречаемость различных герминальных мутаций в генах BRCA1/2.

Полученная плотность дозы рассчитывалась по формуле: полученная суммарная доза препарата на 1 м², поделенная на продолжительность запланированной терапии. Дозоинтенсивность рассчитывалась как отношение полученной плотности дозы к идеальной на данный курс терапии × 100%. Пациенты, досрочно прервавшие лечение в связи с прогрессированием, не включались в анализ дозоинтенсивности для исключения влияния неудачи лечения на вклад дозоинтенсивности в эффективность терапии.

Для определения предиктивных маркеров достижения RCB 0 (pCR) или RCB 0–I проведен подгрупповой анализ с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ) и использованием точного критерия Фишера, результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$. С целью определения порогового значения уровня Ki-67, возраста и дозоинтенсивности терапии для проведения подгруппового анализа по изучению эффективности НАХТ был проведен ROC-анализ.

Токсичность оценивалась по критериям NCI CTCAE 4–5.

Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Результаты

Всего в исследование включено 154 пациентки, их характеристика представлена в таблице 1. Следует отметить, что большая часть – 58,5% пациенток – имели III стадию заболевания, 21,4% – поражение лимфоузлов уровня N3. Местнораспространенный неоперабельный процесс (cT4 при любом N или cN2–N3 при любом T) выявлен у 84 (54,6%) пациенток. Герминальные мутации в генах BRCA1/2 выявлены в 33 (21,4%) случаях. Наиболее частой явилась мутация BRCA1 5382insC – 63,6% (n = 21). Редкие мутации, выявленные с помощью NGS, составили 30,3% (n = 10) всех случаев герминальных мутаций BRCA1/2 (рис. 1).

Терапия по схеме ddAC была преждевременно отменена у 2 (1,3%) пациенток в связи с прогрессированием заболевания, остальные 152 пациентки получили четыре цикла ddAC. Одна пациентка после завершения ddAC перенесла COVID-19, осложнившийся геморрагическим инсультом, в связи с чем она не получила второй блок лечения, но была включена в анализ эффективности. Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 92,8%, медиана –

97,7% (табл. 2). Терапия паклитакселом и карбоплатином была досрочно прекращена в связи с прогрессированием заболевания у 4 (2,6%) пациенток. Средняя дозоинтенсивность паклитаксела составила 90,7%, медиана – 93,9%; карбоплатина – 86,8 и 91,7% соответственно.

Хирургическое лечение было выполнено в 151 (98%) случае, включая одну пациентку, радикально прооперированную на фоне прогрессирования (табл. 2). Органо-сохранные операции выполнены в 42 (27,8%) случаях, мастэктомия – в 109 (72,2%).

Полный патоморфологический ответ (урT0/TisN0, RCB 0) достигнут в 82 (53,3%) случаях, RCB I – в 21 (13,6%) (рис. 2). При операбельном раке (включая стадию T3N1) частота pCR составила 58,6%, при местнораспространенном неоперабельном – 47,6%.

Для проведения подгруппового анализа по изучению влияния значения уровня Ki-67, возраста и дозоинтенсивности терапии на эффективность НАХТ был проведен ROC-анализ, в ходе которого не удалось найти значения, удовлетворяющего следующим условиям – чувствительность и специфичность выше 70%. В связи с этим разделение на группы проводилось по медиане значения данных показателей. Результаты подгруппового анализа по определению предиктивных маркеров достижения RCB 0 или RCB 0-I приведены в таблицах 3, 4.



Рисунок 2. Патоморфологический ответ после проведения химиотерапии.

Единственным достоверным предиктором достижения RCB 0 был возраст ≤ 50 лет, наблюдалась тенденция к увеличению частоты RCB 0 при cT1–2 против T3–4 (60,2 и 43,7% соответственно; $p = 0,052$) и наличии гер-

Таблица 3
Подгрупповой анализ: влияние различных факторов на достижение pCR

	Количество	Процент	HR	HR low	HR upper	p value
Операбельный	41 / 70	58,57	1,550	0,820	2,95	0,200
Местнораспространенный	40 / 84	47,62				
T1–2	50 / 83	60,24	1,950	1,030	3,72	0,052
T3–4	31 / 71	43,66				
N0	33 / 53	62,26	1,820	0,920	3,59	0,090
N+	48 / 101	47,52				
G1–2	27 / 54	50,00	0,852	0,439	1,65	0,736
G3	54 / 100	54,00				
Возраст ≤ 50	59 / 96	61,46	2,610	1,330	5,1	0,010
Возраст > 50 лет	22 / 58	37,93				
Ki-67 $\leq 60\%$	18 / 42	42,86	0,580	0,280	1,12	0,150
Ki-67 $> 60\%$	63 / 112	56,25				
BRCA1/2 wt	58 / 119	48,74	0,497	0,230	1,09	0,080
BRCA1/2 mut	23 / 35	65,70				

Таблица 4
Подгрупповой анализ: влияние различных факторов на достижение RCB 0-I

	Количество	Процент	HR	HR low	HR upper	p value
Операбельный	51 / 70	72,86	1,65	0,83	3,28	0,17
Местнораспространенный	52 / 84	61,90				
T1–2	63 / 83	75,90	2,41	1,23	4,86	0,02
T3–4	40 / 71	56,34				
N0	38 / 53	71,70	1,40	0,68	2,89	0,37
N+	65 / 101	64,36				
G1–2	34 / 54	62,96	0,76	0,38	1,53	0,48
G3	69 / 100	69,00				
Возраст ≤ 50	70 / 96	72,92	2,04	1,03	4,06	0,05
Возраст > 50 лет	33 / 58	56,90				
Ki-67 $\leq 60\%$	23 / 42	54,76	0,48	0,23	1,01	0,60
Ki-67 $> 60\%$	80 / 112	71,43				
BRCA1/2 wt	73 / 119	61,34	0,26	0,10	0,73	0,01
BRCA1/2 mut	30 / 35	85,70				

Таблица 5
Влияние дозоинтенсивности на частоту pCR

	Количество	Процент	HR	HR low	HR upper	p value
Дозоинтенсивность AC						
≥ 90%	60 / 114	52,60	1,11	0,53	2,316	0,852
< 90%	19 / 38	50,00				
Дозоинтенсивность паклитаксела						
≥ 90%	47 / 94	50,00				
< 90%	34 / 58	58,60	0,71	0,36	1,370	0,320
Дозоинтенсивность карбоплатина						
≥ 90%	45 / 88	51,14				
< 90%	36 / 64	56,25	0,81	0,43	1,550	0,622
≥ 80%	61 / 115	53,04	0,96	0,46	2,019	0,534
< 80%	20 / 37	54,05				

минальных мутаций в генах *BRCA1/2* по сравнению с их отсутствием (65,7 и 48,7%; $p = 0,080$). Отсутствие достоверности выявленных различий в данных подгруппах может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов.

Факторами, достоверно ассоциированными с увеличением частоты RCB 0–I были: возраст ≤ 50 лет (72,9% против 56,9%; $p = 0,050$), T1–2 против T3–4 (75,9 и 56,3%; $p = 0,020$), наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* (85,7% против 61,3%; $p = 0,010$).

Не выявлено влияния дозоинтенсивности химиопрепаратов на частоту достижения pCR (табл. 5).

Переносимость дозоуплотненных режимов НАХТ оценена у всех пациентов. На этапе ddAC наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения I–II степени отмечена у 26 (16,9%) пациентов, III–IV степени – у 93 (60,4%), фебрильная нейтропения – в 2,6% (4/154) наблюдений. Нейтропения отмечалась в промежутках между курсами лечения и в большинстве случаев разрешалась к очередному циклу. Из негематологических видов токсичности превалировала тошнота I–II степени (70,1%, 108/154), рвота I–II степени (13,6%, 21/154), астения I–II степени (68,2%, 105/154). Кардиотоксичность после четырех курсов отмечена у 1 (0,6%) пациентки. На этапе 12PCb нейтропения I–II степени регистрировалась у 39 (25,3%) пациентов, III–IV степени – у 59 (38,3%), тромбоцитопения II степени – у 11 (7,1%), III степени – у 4 (2,6%), анемия I–II степени – у 64 (41,6%), III степени – у 4 (2,6%). Из негематологических нежелательных явлений значимым видом токсичности была полинейропатия I–II степени, выявленная у 74 (48%) пациентов.

Обсуждение

Данный анализ является наиболее крупным исследованием по изучению эффективности НАХТ по схеме 4 ddAC-12 PC при ТН РМЖ. Несмотря на значительную долю пациенток с местнораспространенным неоперабельным ТН РМЖ, результаты, полученные в нашей работе (частота pCR составила 53,3%), схожи с данными ранее опубликованных исследований, в которых применялась антрациклин-, таксан- и платиносодержащая терапия: 54,0% – в работе группы BMSO, 60,0% – в исследовании

CALGB 40603, 56,0% – в подгрупповом анализе BrighTNess, 51,2% – в группе контроля в исследовании KEYNOTE-522 [7, 14–16]. Однако провести не прямое сравнение невозможно ввиду значительных различий в характеристиках включенных пациентов: так, в нашем исследовании удельный вес пациенток с III стадией заболевания составил почти 60%, тогда как в вышеперечисленных исследованиях он был значительно ниже – 11,1–32,2% [14–16]. Известно, что распространенность опухолевого процесса обратно пропорционально влияет на эффективность терапии и частоту полных регрессий: в нашем исследовании частота pCR при местнораспространенном РМЖ составила 47,6%, при операбельном – 58,6%, в исследовании CALGB 40603 – 49,0% при III стадии и 57,0% – при II [19].

В нашем исследовании отмечена также более высокая частота выявления герминальных мутаций *BRCA1/2* – 21,4% по сравнению с 15,0–17,0% в других исследованиях [6, 7]. Наиболее часто выявляемой мутацией была *BRCA1 5382insC* – 63,64% от всех случаев. Проведение NGS позволило выявить еще 30% мутаций в генах *BRCA1/2*. Таким образом, учитывая высокую частоту редких мутаций *BRCA1/2* в российской популяции пациентов и потенциальную терапевтическую значимость этого маркера при резидуальной болезни [20], следует рассмотреть выполнение NGS всем пациенткам с ТН РМЖ.

Предикторами достижения RCB 0–I после завершения НАХТ в нашем исследовании стали возраст ≤ 50 лет, T1–2 и наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*. Частота RCB 0 и 0–I у пациенток с герминальными мутациями *BRCA1/2* составила 65,7 и 85,7% соответственно, что в очередной раз подчеркивает высокую чувствительность к химиотерапии в данной подгруппе.

Медиана дозоинтенсивности режима ddAC составила 97,67%, паклитаксела – 93,91%, карбоплатина – 91,67%. В этих пределах дозоинтенсивность не оказала существенного влияния на частоту достижения pCR, что, скорее всего, связано с общей высокой средней дозоинтенсивностью всех режимов НАХТ в нашем исследовании – около 90%. Несмотря на высокую частоту гематологической токсичности, характерную для дозоуплотненных режимов химиотерапии, она в основном наблюдалась в интервале между курсами и разрешалась к очередному введению препаратов. Необходимо отметить, что в целом лечение было безопасным: токсичность IV степени регистрировалась только в отношении нейтропении, а наши данные по переносимости полностью соотносятся с мировыми [15].

Выводы

Проведение дозоинтенсивной НАХТ ТН РМЖ с включением антрациклинов, паклитаксела и карбоплатина ассоциировано с высокой частотой полных патоморфологических регрессий и RCB 0–I как во всей популяции пациентов, так и у носителей герминальных мутаций *BRCA1/2*. Учитывая высокую частоту обнаружения редких мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациентов, следует выполнять NGS всем пациенткам с ТН РМЖ при отрицательных результатах ПЦР.

Список литературы / References

1. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Sep 11; 98 (19): 10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098. PMID: 11553815; PMCID: PMC58566.
2. Castrellon AB, Pihdorecky I, Valero V et al. The Role of Carboplatin in the Neoadjuvant Chemotherapy Treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Oncol Rev*. 2017 Mar 17; 11 (1): 324. DOI: 10.4081/oncol.2017.324. PMID: 28382189; PMCID: PMC5365000.
3. Артамонова Е. В., Коваленко Е. И. Системное лечение рака молочной железы. (издание 2-е, исправленное и дополненное) М.: Ре Медиа, 2021. 128 с. Artamonova E. V., Kovalenko E. I. Systemic treatment of breast cancer. (2nd edition, revised and enlarged) M.: Re Media, 2021. 128 p.
4. Рак молочной железы: руководство для врачей. Под ред. Д. А. Рябчикова, А. В. Петровского. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2023. 400 с. DOI: 10.33029/9704-7400-0-brc-2023-1-400. ISBN: 978-5-9704-7499-0. Breast Cancer: A Guide for Physicians. Ed. D. A. Ryabchikova, A. V. Petrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 400 p. DOI: 10.33029/9704-7400-0-brc-2023-1-400. ISBN: 978-5-9704-7499-0.
5. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1; 33 (1): 13–21. DOI: 10.1200/jco.2014.57.0572. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25092775; PMCID: PMC4268249.
6. Loibl S, Weber KE, Timms KM et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018 Dec 1; 29 (12): 2341–2347. DOI: 10.1093/annonc/mdy460. PMID: 30335131.
7. 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 Apr; 19 (4): 497–509. DOI: 10.1016/S1473-2045(18)30111-6. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501363.
8. 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 Jul 1; 29 (7): 1497–1508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127. PMID: 29873695.
9. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15; 26 (12): 2838–2848. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32046998; PMCID: PMC7299787.
10. Simon R, Norton L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Aug; 3 (8): 406–7. DOI: 10.1038/npcn0560. PMID: 16894366.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019 Apr 6; 393 (10179): 1440–1452. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739743; PMCID: PMC6451189.
12. Blondeaux E, Lambertini M, Michelotti A, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: 15-year results of the Phase 3 Mammella Inter-Gruppo (MIG)-1 study. *Br J Cancer*. 2020 May; 122 (11): 1611–1617. DOI: 10.1038/s41416-020-0816-8. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32231293; PMCID: PMC7251109.
13. Geyer CE, Sikov WM, Huober J et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022 Apr; 33 (4): 384–394. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.009. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35093316.
14. Shepherd JH, Ballman K, Palley MC et al. CALGB40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy with or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20; 40 (12): 1323–1334. DOI: 10.1200/jco.21.01506. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044810; PMCID: PMC9015203.
15. Fontaine C, Renard V, Van den Bulk H et al. Weekly carboplatin plus neoadjuvant anthracycline-taxane-based regimen in early triple-negative breast cancer: A prospective phase II trial by the Breast Cancer Task Force of the Belgian Society of Medical Oncology (BSMO). *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug; 176 (3): 607–615. DOI: 10.1007/s10549-019-05259-z. Epub 2019 May 8. PMID: 31069589.
16. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27; 382 (9): 810–821. DOI: 10.1056/nejmoa1910549. PMID: 32101663.
17. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 10; 396 (10257): 1090–1100. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830.
18. You C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, et al. I-SPY2 Trial Consortium; Boughey JC, Goetz MP, Hoskin T, Gould R, Valero V, Edge SB, Abraham JE, Bartlett JMS, Caldas C, Dunn J, Earl H, Hayward L, Hiller L, Provenzano E, Sammut SJ, Thomas JS, Cameron D, Graham A, Hall P, Mackintosh L, Fan F, Godwin AK, Schwensen K, Sharma P, DeMichele AM, Cole K, Pusztai L, Kim MO, van't Veer LJ, Esserman LJ, Symmans WF. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022 Jan; 23 (1): 149–160. DOI: 10.1016/S1473-2045(21)00589-1. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902335; PMCID: PMC9455620.
19. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1; 33 (1): 13–21. DOI: 10.1200/jco.2014.57.0572. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25092775; PMCID: PMC4268249.
20. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24; 384 (25): 2394–2405. DOI: 10.1056/nejmoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848.

Статья поступила / Received 24.03.23

Получена после рецензирования / Revised 27.03.23

Принята в печать / Accepted 28.03.23

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Жуликов Ярослав Андреевич, ординатор отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии № 1¹, проф. кафедры онкологии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Хорошилов Максим Викторович, ординатор отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Петровский Александр Валерьевич, к.м.н., врач-онколог, врач-хирург, зам. директора по образовательной деятельности, зав. хирургическим отделением № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии¹, доцент кафедры онкологии лечебного факультета⁴. ORCID: 0000-0002-7514-280X

Денчик Данила Александрович, к.м.н., н.с. хирургического отделения № 15¹. ORCID: 0000-0003-2572-2547

Дружинина Диана Ильясовна, клинический ординатор онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1) НИИ клинической онкологии¹. ORCID: 0000-0003-3162-2964

Воротников Игорь Константинович, д.м.н., проф., в.н.с. хирургического отделения № 15¹. ORCID: 0000-0001-6699-0738

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Коваленко Е. И. E-mail: eikovalenko@mail.ru

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Zhulikov Yaroslav A., resident of Dept of Chemotherapy No. 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Khoroshilov Maxim V., resident of Dept of Chemotherapy No. 1¹. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Petrovsky Alexander V., PhD Med, oncologist, surgeon, deputy director of educational activities, head of Surgical Dept No. 15 (combined treatment of breast tumors) of Research Institute of Clinical Oncology¹, associate professor at Dept of Oncology of Faculty of Medicine⁴. ORCID: 0000-0002-7514-280X

Denchik Danila A., PhD Med, researcher at Surgical Dept No. 15¹. ORCID: 0000-0003-2572-2547

Druzhinina Diana I., resident of Oncology Dept of Drug Methods of Treatment (Chemotherapy No. 1) of Research Institute of Clinical Oncology¹. ORCID: 0000-0003-3162-2964

Vorotnikov Igor K., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Surgical Dept No. 15¹. ORCID: 0000-0001-6699-0738

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovalenko E. I. E-mail: eikovalenko@mail.ru

For citation: Kovalenko E. I., Zhulikov Ya. A., Artamonova E. V., Khoroshilov M. V., Petrovskiy A. V., Denchik D. A., Druzhinina D. I., Vorotnikov I. K. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial. *Medical alphabet*. 2023; (10): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-11-17>.

