

Роль митомидина в лечении первичного местно-распространенного *BRCA1*-ассоциированного трижды-негативного рака молочной железы

Д. А. Еналдиева¹, П. В. Криворотько¹, Е. Н. Имянитов^{1,2}, Р. В. Донских¹, А. П. Соколенко^{1,2}, В. О. Азаова², Н. С. Амиров¹, Я. И. Бондарчук¹, В. Е. Левченко¹, Д. Г. Ульрих^{2,3}, В. Ф. Семиглазов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *BRCA1*-ассоциированный трижды-негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – один из самых агрессивных подтипов РМЖ. В то же время, карциномы, развивающиеся у носительниц мутаций *BRCA1*, характеризуются крайне высокой чувствительностью к ДНК-повреждающей химиотерапии. Митомидин С отдельно или в сочетании с препаратами платины уже продемонстрировал многообещающие результаты в лечении *BRCA*-ассоциированного рака яичников (РЯ) и метастатической формы РМЖ. В данной статье мы представляем результаты ретроспективного исследования, направленного на сравнение стандартных неоадьювантных схем химиотерапии (НАХТ) с режимами на основе митомидина при первичном местно-распространенном *BRCA1*-ассоциированном ТНРМЖ.

Цель исследования – определить эффективность комбинации митомидина и соединений платины при проведении неоадьювантной терапии у пациентов с первичным местно-распространенным *BRCA1*-ассоциированным ТНРМЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 89 больных с диагнозом первичный местно-распространенный *BRCA1*-ассоциированный ТНРМЖ. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от проводимой терапии: 1) 4 цикла антрациклина и циклофосфамида с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела ($n = 48$) (AC + T), 2) 4 цикла антрациклина и циклофосфамида с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела и карбоплатина ($n = 27$) (AC + TCbP), 3) митомидин С плюс препарат платины с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела ($n = 14$) (MP + T). Сравнивали частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR).

Результаты. Частота pCR в группе MP + T составила 10/14 (71 %). У пациенток с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, которые получали в качестве НАХТ схемы AC + T и AC + TCbP, частота pCR составила 17/48 (35 %) и 19/27 (70 %), соответственно. Различия в частоте pCR между митомидин-содержащей терапией и стандартной схемой AC + T было статистически достоверным ($p = 0.03$); частота регрессов была сопоставима с частотой в группе AC + TCbP. В течение 20-месячного периода наблюдения в группе MP + T рецидивов зарегистрировано не было. Рецидивы были более частыми в группе AC + T по сравнению с группой AC + TCbP (16/48 (33 %) против 1/27 (4 %), $p = 0.003$, точный критерий Фишера). Профиль токсичности режима, содержащего митомидин, включал гематологические нежелательные явления, наиболее частыми из которых были анемия и лейкопения. По сравнению со стандартными схемами тошнота была значительно менее выражена. Ни один пациент не сообщил об алопеции при использовании данного режима.

Выводы. Добавление митомидина С к неоадьювантной терапии *BRCA1* – ассоциированного ТНРМЖ может быть перспективным вариантом лечения этой категории больных и заслуживает дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мутация *BRCA1/2*; трижды-негативный рак молочной железы; препараты платины; полный патоморфологический регресс; неоадьювантная химиотерапия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22–15–0266).

Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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 пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Mitomycin C in the treatment of early triple-negative locally advanced *BRCA*-associated breast cancer

D. A. Enaldieva¹, P. V. Krivorotko¹, E. N. Imyanitov^{1,2}, R. V. Donskikh¹, A. P. Sokolenko^{1,2}, V. O. Azaova², N. S. Amirov¹, Ya. I. Bondarchuk¹, V. E. Levchenko¹, D. G. Ulrich^{2,3}, V. F. Semiglazov¹

¹N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Rationale. *BRCA1* associated triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive subtypes of breast cancer. At the same time, carcinomas that develop in carriers of *BRCA1* mutations are characterized by extremely high sensitivity to DNA-damaging chemotherapy. Mitomycin C alone or in combination with platinum agents has already demonstrated promising results in the treatment of *BRCA*-associated ovarian cancer (OC) and metastatic breast cancer. In this article, we present the results of a retrospective study aimed at comparing standard neoadjuvant chemotherapy regimens (NACT) with mitomycin-based regimens for primary locally advanced *BRCA1*-associated TNBC.

The aim of the study is to determine the effectiveness of the combination of mitomycin and platinum compounds during neoadjuvant therapy in patients with primary locally advanced *BRCA1* – associated TNBC.

Materials and methods. The study included 89 patients diagnosed with primary locally advanced *BRCA1*-associated TNBC. Patients were divided into three groups depending on the therapy: 1) 4 cycles of anthracycline and cyclophosphamide followed by 12 weekly injections of paclitaxel ($n = 48$) (AC + T), 2) 4 cycles of anthracycline and cyclophosphamide followed by 12 weekly injections of paclitaxel and carboplatin ($n = 27$) (AC + TCbP), 3) mitomycin C plus platinum followed by 12 weekly injections of paclitaxel ($n = 14$) (MR + T). Pathological complete response (pCR) rates were compared.

Results. The pCR rate in the MP+T group was 10/14 (71 %). In patients with BRCA1-associated breast cancer who received AC + T and AC + TCbP regimens as NACT, the pCR rate was 17/48 (35 %) and 19/27 (70 %), respectively. The difference in pCR rate between mitomycin-containing therapy and the standard AC + T regimen was statistically significant ($p = 0.03$); the frequency of regressions was comparable to the frequency in the AC + TCbP group. During the 20-month follow-up period, no relapses were observed in the MR + T group. Relapses were more frequent in the AC + T group compared with the AC + TCbP group (16/48 (33 %) vs 1/27 (4 %), $p = 0.003$, Fisher's exact test). The toxicity profile of the mitomycin-containing regimen included hematologic adverse events, the most common of which were anemia and leukopenia. Compared to standard regimens, nausea was significantly less pronounced. No patients reported alopecia with this regimen.

Conclusions. The addition of mitomycin C to neoadjuvant therapy for BRCA1-associated TNBC may be a promising treatment option for this category of patients and merits further study.

KEYWORDS: BRCA1/2 mutation; triple-negative breast cancer; platinum preparations; complete pathomorphological regression; neoadjuvant chemotherapy

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

Funding. This study has been supported by the Russian Science Foundation (grant No 22–15–0266)

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

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.

Введение

Трижды-негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) представляет собой особый клинико-биологический подтип рака молочной железы (РМЖ), характеризующийся отсутствием экспрессии эстрогеновых (ER), прогестероновых (PR) и рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), высоким метастатическим потенциалом и склонностью к ранним рецидивам или прогрессированию [1, 2].

Отличительной чертой данного фенотипа РМЖ является его частое развитие у носителей патогенных вариантов *BRCA1*. Одной из многочисленных функций гена *BRCA1* является регуляция дифференцировки стволовых клеток в эстроген-зависимые люминальные предшественники. Повреждения *BRCA1* сопровождаются нарушением экспрессии эстрогеновых рецепторов, которое лежит в основе развития *трижды-негативного фенотипа* [3].

По сравнению с другими фенотипами РМЖ, больные с ТНПМЖ имеют высокую вероятность рецидива, а уровень смертности составляет 40 % в течение первых 5 лет после постановки диагноза [4]. Отдаленные метастазы чаще всего возникают на третьем году после постановки диагноза [5].

Лечение больных с трижды-негативными карциномами имеет некоторые ограничения. Отсутствие экспрессии ER, PR, HER2 делает проведение гормонотерапии и анти-HER2-таргетной терапии неэффективной. Таким образом, химиотерапия является основным методом лечения ТНПМЖ. Предполагается, что использование стандартных схем химиотерапии при лечении ТНПМЖ, ассоциированного с дефицитом гена *BRCA1*, имеет значительно более высокий уровень достижения полного патоморфологического регресса (pCR), чем при гормон-позитивном статусе РМЖ, что коррелирует с улучшенным отдаленным прогнозом при ТНПМЖ [6, 7].

С каждым годом в научной сети появляется все больше доказательств в пользу того, что *BRCA1*-ассоциированные трижды-негативные карциномы молочной железы лучше отвечают на системную терапию ДНК-повреждающими препаратами, например, доксорубицином, производными платины или митомицином.

Стандартной схемой системной химиотерапии при лечении пациенток-носителей мутаций *BRCA1* при ТНПМЖ является антрациклин-таксановый режим. Механизм цитотоксического действия антрациклинов заключается в нарушении матричных функции ДНК и ингибировании топоизомеразы-II. В целом ряде исследований продемонстрировано, что у носителей мутаций *BRCA1/2* использование

стандартной антрациклин-таксановой схемы коррелирует с более высокой частотой pCR по сравнению со спорадическими трижды-негативными раками [8, 9, 10, 11].

Одним из важнейших компонентов системной терапии при лечении ТНПМЖ являются препараты таксанового ряда, увеличивающие продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1, что обуславливает прямой цитотоксический эффект данной группы препаратов [12]. Однако, по некоторым данным, дефицит функции *BRCA1* может снижать таксан-опосредованный апоптоз [13]. Тем временем, в исследовании Burness и соавт. [6] сообщается о 8 % случаях достижения pCR на фоне применения монотерапии таксанами в неoadъювантном режиме у больных РМЖ с мутациями в гене *BRCA1*.

На сегодня антрациклин-таксановый режим по-прежнему остается начальным этапом лечения пациентов с *BRCA1*-ассоциированным ТНПМЖ. Тем не менее, заинтересованность онкологов в достижении pCR и улучшении отдаленных результатов стимулирует изучение новых возможностей системной терапии РМЖ. Одним из последних достижений стало использование производных платины, обладающих способностью образовывать сшивки с пуриновыми основаниями ДНК, вызывая ее повреждение, что в свою очередь, индуцирует апоптоз в опухолевых клетках с нарушенной ДНК-репарацией. В работах Byrski T. [14, 15, 16] и Silver D [17] применение цисплатина привело к значимой частоте pCR (от 80 % до 90 %). Безусловно, столь положительные результаты заслуживают высокого внимания. Вместе с тем, нельзя забывать о факте высокого риска нефротоксичного эффекта цисплатина.

Платиновый компаунд следующего поколения – карбоплатин – по сравнению с цисплатином имеет практически равную эффективность и меньшее количество побочных эффектов. У пациенток с ТНПМЖ – носителей мутаций *BRCA1* комбинация паклитаксела и карбоплатина оказалась весьма эффективной: так, показано, что добавление карбоплатина к паклитакселу после проведенного антрациклинового курса у этой категории пациентов сопровождается более высокой частотой pCR по сравнению с бесплатиновым режимом НАХТ и коррелирует с увеличенной выживаемостью без прогрессирования [18, 19].

В поисках новых вариантов лечения пациенток – носительниц мутаций *BRCA1/2* с первичным местно-распространенным ТНПМЖ, увеличивающих достижение pCR и тем самым улучшающих отдаленные результаты, на базе

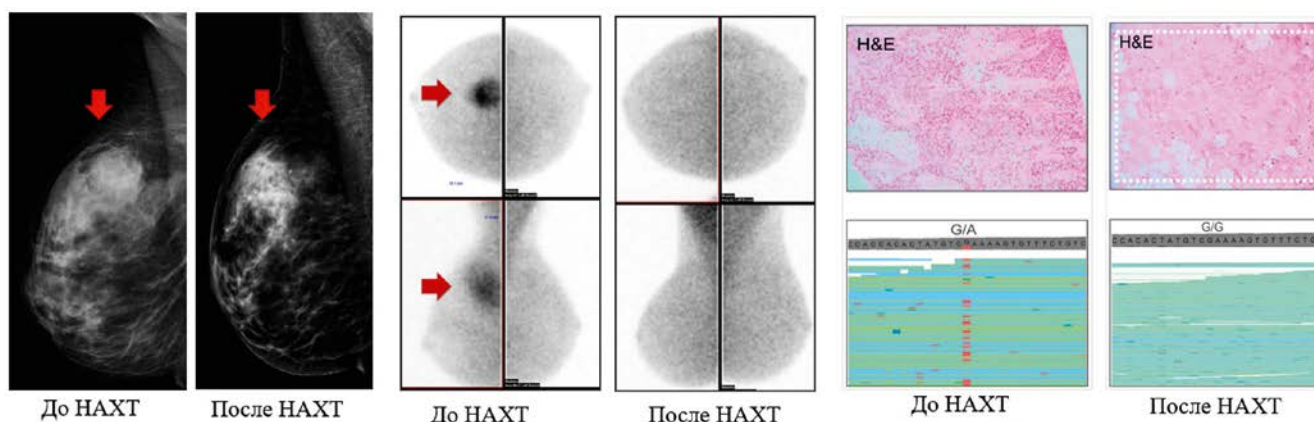


Рисунок 1. А. Маммографический регресс опухоли молочной железы после НАХТ МР + Т; В. Метаболический регресс опухоли после НАХТ МР + Т; С. Полный патоморфологический регресс после НАХТ МР + Т, сопровождающийся полной элиминацией опухоль-ассоциированной мутации TP53 в остаточных тканях

Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Петрова МР РФ в настоящее время проводится исследование по применению комбинации митомидина и препарата платины в НАХТ. Противоопухолевый антибиотик митомидин не входит в стандарт лечения первичного местно-распространенного РМЖ. Биологическая активность митомидина проявляется в способности образовывать как межцепочечные, так и внутрицепочечные поперечные связи ДНК. Ранее митомидин С применялся для лечения метастатической формы рака молочной железы (мРМЖ) [20, 21]. Кроме того, продемонстрировано успешное применение митомидина для лечения *BRCA1/2* – ассоциированного рака яичника. В исследовании Gorodnova et al. у пациенток, которые получали схему митомидин С и цисплатины, было достигнуто 2/12 (17%) полных патоморфологических ответа. Для сравнения, у 71 пациентки, которые получали стандартные схемы платиносодержащей предоперационной терапии, не было зарегистрировано ни одного случая полного патоморфологического регресса [22, 23].

Цель

Цель представленной работы – выполнить ретроспективный анализ эффективности использования комбинации митомидина и соединений платины при проведении неоадьювантной терапии у пациентов с первичным местно-распространенным *BRCA1*-ассоциированным ТНРМЖ.

Материалы и методы

В исследование включено 89 пациенток с диагнозом первичный местно-распространенный *BRCA1*-ассоциированный ТНРМЖ, которые проходили лечение в период с 2016 по 2023 г. на базе отделения опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от проводимой терапии: 1) 4 цикла антрациклина и циклофосфида с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела ($n = 48$) (АС + Т), 2) 4 цикла антрациклина и циклофосфида с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела и карбоплатина ($n = 27$) (АС + ТСбР), 3) митомидин С плюс препарат платины с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела ($n = 14$) (МР + Т). Сравнивали частоту

достижения полного патоморфологического ответа (pCR) (рис. 2). Характеристика пациенток из экспериментальной группы МР + Т представлена в таблице 1.

Для сравнения групп в отношении бинарных показателей использовался точный тест Фишера.

Результаты

В группе пациентов, получивших стандартную НАХТ по схеме АС + Т, было зарегистрировано 17/48 (35%) pCR (рис. 2). Частичный патоморфологический регресс (pPR) наблюдался в 31/48 (64,6%) случаев. Пациенты, которые не достигли pCR, имели неблагоприятный прогноз: частота рецидивов у пациенток с pCR и pPR достоверно отличалась и составила 2/17 (11,8%) и 14/31 (45,2%), соответственно ($p = 0,026$, точный тест Фишера).

Группа пациентов, получивших АС + ТСбР, имела лучшие показатели регресса на фоне НАХТ. Частота pCR составила 19/27 (70%) случаев (рис. 2). У этих пациенток в течение 5-летнего периода наблюдения не было зарегистрированного ни одного случая рецидива. В группе пациентов, не достигших pCR (8/27 (29,6%)), в дальнейшем был зарегистрирован 1 (12,5%) случай рецидива.

В группе МР + Т также наблюдалась высокая частота pCR при удовлетворительном профиле токсичности (табл. 1, рис. 1, рис. 2). У 10/14 (71%) пациенток был зарегистрирован pCR, и при последующем 20-месячном

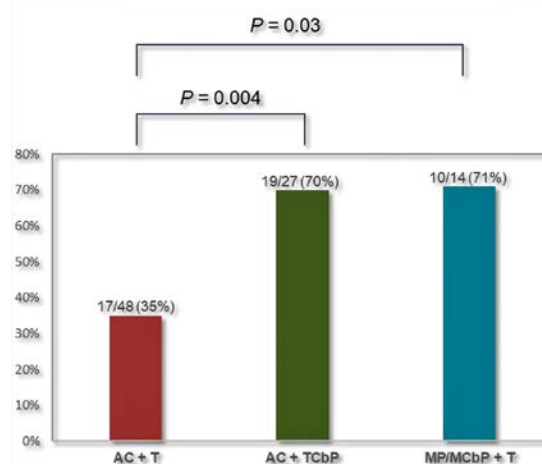


Рисунок 2. Частота pCR в разных группах лечения.

Таблица 1
Характеристика пациентов, получающих МР+Т

№	BRCA1 мутация	cTNM	Характеристика опухоли	RECIST	Патоморфологический регресс	Токсичность
1	C 61G	T2N1M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–75%	PR	Miller&Payne 2, RCB class-II, RCB index 1.772, ypT1bN0	тошнота – I анемия – I
2	c.5266dupC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–95%	PR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – IV лейкопения – III тромбоцитопения – IV
3	c.5266dupC	T2N1M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–70%	PR	RCB class-II, RCB index 2.399, ypT1bN1a	тошнота – II рвота – I анемия – IV лейкопения – III тромбоцитопения – IV acute renal damage- IV
4	R 1751X	T2N3M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–95%	PR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – II анемия – II лейкопения – II
5	c.5266dupC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–50%	PR	RCB class-II, RCB index 2.024	тошнота – II рвота – II анемия – II лейкопения – III тромбоцитопения – II Острое поражение почек – III
6	c.5266dupC	T2N0M0	NST G2, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–15%	PR	Miller&Payne 3, RCB class – II, RCB index 1.606, ypT1cN0	тошнота – I анемия – II лейкопения – II тромбоцитопения – II
7	c.5266dupC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–80%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – IV лейкопения – III тромбоцитопения – III
8	c.5266dupC	T2N3M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–85%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I
9	C 61G	T2N0M0	NST G2, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–90%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – II
10	c.5266dupC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–50%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I
11	c.5382insC	T2N2M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–95%	PR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – II
12	c.5382insC	T2N0M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–50%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I
13	c.5382insC	T2N1M0	NST G3, ER – 0, PR – 5, HER2neu 1+, Ki67–80%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – I
14	300T<G	T2N1M0	NST G3, ER – 0, PR – 0, HER2neu 1+, Ki67–55%	CR	Miller&Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота – I анемия – I

Примечание. RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) – критерии оценки ответа солидных опухолей; PR – частичный ответ; CR – полный ответ; SD – стабилизация.

наблюдении не было зарегистрированного ни одного случая рецидива или прогрессирования заболевания. Различия в частоте pCR между митомидин-содержащей терапией и стандартной схемой AC + T было статистически достоверным ($p = 0.03$, точный тест Фишера); частота полных регрессов была сопоставима с частотой в группе AC + TCbP. Профиль токсичности режима, содержащего митомидин, включал гематологические нежелательные явления, наиболее частыми из которых были анемия и лейкопения. По сравнению со стандартными схемами тошнота была значительно менее выражена. Ни один пациент не сообщил об алопеции при использовании данного режима (табл. 1).

Обсуждение

Результаты данного ретроспективного анализа демонстрируют, что платиносодержащие режимы предоперационной системной терапии у пациенток с BRCA1-ассоциированными трижды-негативными карциномами молочной железы, более эффективны в отношении достижения полного патоморфологического регресса, чем

стандартная платиновая схема. В этом исследовании в обеих «платиновых» группах – AC + TCbP и МР + Т – зарегистрирована высокая частота pCR (70%), которая достоверно превышала таковую в группе AC + T. Показано, что экспериментальная схема МР + Т превосходит стандартный режим НАХТ в отношении частоты pCR и сравнима по эффективности с режимом AC + TCbP у пациенток с наследственными мутациями BRCA1.

Рецидивы были более частыми в группе AC + T по сравнению с группой AC + TCbP (16/48 (33%) против 1/27 (4%), $p = 0,003$, точный тест Фишера).

Отметим, что пациенты, не достигшие pCR по ряду причин, в частности из-за развития нежелательных явлений в виде гематологической токсичности (лейкопения, нейтропения), гепатотоксичности (гипертрансаминаземия), имеют плохой отдаленный прогноз. Рецидивы при достижении pPR были более частыми в группе AC + T по сравнению с группой AC + TCbP (14/31 (45%) против 1/8 (12,5%), $p = 0,12$).

В течение 20-месячного периода наблюдения в группе МР + Т рецидивов не было. Профиль токсичности данного

режима, включающий гематологические нежелательные явления, такие как анемия, лейкопения, тромбоцитопения, не превышает допустимые нормы. По сравнению со стандартными схемами тошнота была значительно менее выражена. Алопеция – самый пагубный психологический триггер для любой женщины, болеющей РМЖ – не был зарегистрирован ни у одной пациентки, проходившей этап применения митомицина в сочетании с препаратом платины.

Заключение

Добавление митомицина к неoadъювантной системной терапии первичного местно-распространенного *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ может быть перспективным вариантом лечения этой категории больных и заслуживает дальнейшего изучения.

Список литературы/ References

1. Khosravi-Shahi P. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies / P. Khosravi-Shahi, L. Cabezon-Gutiérrez, S. Custodio-Cabello // *Asia Pac J Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 14 (1). – P. 32–39.
2. Jiang Y. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies / Y. Jiang, D. Ma, C. Suo, J. Shi et al. // *Cancer Cell.* – 2019. – Vol. 35 (3). – P. 428–440.
3. Palomba G., Budroni M., Olmeo N., et al. (2014). Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: Clues from Sardinia. *Oncology letters*, 7(4), 948–952.
4. Dent R., Trudeau M., Pritchard K., et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
5. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113(10):2638–2645. doi:10.1002/cncr.23930
6. Burness ML, Obeid OI, Olopade OI. Triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers with a complete radiologic response to neoadjuvant paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(2):e155–e158. doi:10.1016/j.clbc.2014.08.006
7. Jwa E, Shin KH, Kim JY, et al. Locoregional Recurrence by Tumor Biology in Breast Cancer Patients after Preoperative Chemotherapy and Breast Conservation Treatment. *Cancer Res Treat.* 2016;48(4):1363–1372. doi:10.1413/crt.2015.456
8. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3739–3746. doi:10.1200/JCO.2011.35.2682

Сведения об авторах

Еналдиева Диана Артуровна, врач-онколог, аспирант научной лаборатории молекулярной онкологии. E-mail: dianaenaldieva932@gmail.com. SPIN-код: 2372–3622. ORCID: 0000–0002–2773–3111

Криворотко Петр Владимирович, д.м.н., в.н.с., зав. отделением опухолей молочной железы¹. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru. ORCID: 000–0002–4898–9159

Имянитов Евгений Наумович, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. научным отделом биологии опухолевого роста¹, зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики². E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. ORCID: 0000–0003–4529–7891

Донских Роман Владимирович, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части¹. E-mail: Rdonskih@rambler.ru. ORCID: 0000–0002–9391–5327

Соколенко Анна Петровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела биологии опухолевого роста¹, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики². E-mail: annasokolenko@mail.ru. ORCID: 0000–0001–6304–1609

Азаова Валерия Олеговна, студент медико-профилактического факультета². E-mail: Azaovavmspb@yandex.ru

Амиров Николай Сергеевич, врач-онколог, аспирант отделения опухолей молочной железы¹. ORCID: 0000–0002–2421–3284; E-mail: amirovni17@gmail.com

Бондарчук Яна Игоревна, врач-онколог, аспирант отделения опухолей молочной железы¹. E-mail: yana_bondarchuk_2015@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6442–0106

Левченко Валерий Евгеньевич, аспирант отделения опухолей молочной железы¹. E-mail: levch.ve@gmail.com. ORCID: 0009–0003–6597–376X;

Улирик Дарья Глебовна, аспирант кафедры онкологии³, врач-онколог клинико-диагностического отделения². E-mail: dashaulrikh@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1346–933X

Семиглазов Владимир Федорович, д.м.н., член-корр. РАН, проф., зав. научным отделением, гл. научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы¹. E-mail: ssemiglazov@mail.ru. ORCID: 0000–0003–0077–9619

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Еналдиева Диана Артуровна. E-mail: dianaenaldieva932@gmail.com

Для цитирования: Еналдиева Д.А., Криворотко П.В., Имянитов Е.Н., Донских Р.В., Соколенко А.П., Азаова В.О., Амиров Н.С., Бондарчук Я.И., Левченко В.Е., Улирик Д.Г., Семиглазов В.Ф. Роль митомицина в лечении первичного местнораспространенного *BRCA1*-ассоциированного триждынегативного рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-13-17>

9. Paluch-Shimon S., Friedman E., Berger R, et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers // *Breast Cancer Res. Treat.* 2016. Vol. 157(1). P. 157–165.
10. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):169–180. doi:10.1016/S1470-2045(17)30891-4
11. 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. Vol. 24(3). P. 269–277.
12. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell.* 2014;25(18):2677–2681. doi:10.1091/mbc.E14-04-0916
13. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Trainoi negativny rak molochnoi zhelezy – tekushchee sostoyanie i budushchie napravleniya. *Enn Onkol.* 2009 g.; 20: 1913–1927.
14. 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):359–363. doi:10.1007/s10549-008-0128-9
15. 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):375–379. doi:10.1200/JCO.2008.20.7019
16. 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):359–363. doi:10.1007/s10549-008-0128-9
17. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1145–1153. doi:10.1200/JCO.2009.22.4725
18. Laibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, Huober J, Golshan M, von Minckwitz G, Maag D, Sullivan D, Wolmark N, McIntyre K, Ponce Lorenzo JJ, Metzger Filho O, Rastogi P, Symmans WF, Liu X, Geyer CE Jr. 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/S1470-2045(18)30111-6. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501363
19. 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):941–949. doi:10.1002/ijc.33234
20. Maisano R, Caristi N, Mare M, et al. Mitomycin C plus capecitabine (mixe) in anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. A multicenter phase II study. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2871–2875.
21. Holánek M, Bilek O, Nenutil R, et al. Effectiveness of Neoadjuvant Therapy with Platinum-Based Agents for Patients with BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations – A Retrospective Analysis of Breast Cancer Patients Treated at MMCI Brno. *Zhodnocení účinnosti neoadjuvantní chemoterapie s platinovým derivátem u pacientek se zárodečnou mutací v genech BRCA1 a BRCA2 – retrospektivní analýza souboru pacientek s karcinomem prsu léčených v MOU Brno.* *Klin Onkol.* 2019;32(Supplementum2):31–35. doi:10.14735/amko2019S31
22. Gorodnova TV, Kotiv KB, Ivantsov AO, et al. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(8):1498–1506. doi:10.1097/JG.C.0000000000001352
23. Gorodnova TV, Sokolenko AP, Kondratiev SV, et al. Mitomycin C plus cisplatin for systemic treatment of recurrent BRCA1-associated ovarian cancer. *Invest New Drugs.* 2020;38(6):1872–1878. doi:10.1007/s10637-020-00965-8

Статья поступила / Received 05.02.24
Получена после рецензирования / Revised 19.02.24
Принята в печать / Accepted 19.02.24

About authors

Enaldieva Diana A., oncologist, graduate student, research fellow at the Scientific Laboratory of Molecular Oncology¹. E-mail: dianaenaldieva932@gmail.com. SPIN code: 2372–3622. ORCID: 0000–0002–2773–3111

Krivorotko Petr V., DM Sci (habil.), leading researcher, head of Breast Tumors Dept. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru. ORCID: 000–0002–4898–9159

Imyanitov Evgeniy N., DM Sci (habil.), corresponding member of Russian Academy of Sciences, professor, chief researcher, leader of Science Dept of Tumor Growth Biology¹, head of Dept of General and Molecular Medical Genetics². E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. ORCID: 0000–0003–4529–7891

Donskih Roman V., PhD Med, deputy chief physician for medicine¹. E-mail: Rdonskih@rambler.ru. ORCID: 0000–0002–9391–5327

Sokolenko Anna P., PhD Med, researcher at Dept of Biology of Tumor Growth¹, associate professor at Dept of General and Molecular Medical Genetics. ORCID: 0000–0001–6304–1609; E-mail: annasokolenko@mail.ru

Azaova Valeria O., student of the Medical and Preventive faculty². E-mail: Azaovavmspb@yandex.ru

Amirov Nikolay N., oncologist, research fellow at Breast Tumors Dept¹. ORCID: 0000–0002–2421–3284; e-mail: amirovni17@gmail.com

Bondarchuk Yana Ig., oncologist, research fellow at Breast Tumors Dept¹. E-mail: yana_bondarchuk_2015@mail.ru. ORCID: 0000–0002–6442–0106

Levcheko Valerii E., research fellow at Breast Tumors Dept¹. E-mail: levch.ve@gmail.com. ORCID: 0009–0003–6597–376X

Ulrikh Daria G., postgraduate student at Dept of Oncology³, oncologist of Clinical Diagnostic Dept¹. E-mail: dashaulrikh@mail.ru. ORCID ID – 0000–0002–1346–933X

Semiglazov Vladimir F., DM Sci (habil.), corresponding member of the Russian Academy of Sciences, professor, chief researcher, leader of Science Dept¹. E-mail: ssemiglazov@mail.ru. ORCID: 0000–0003–0077–9619

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Enaldieva Diana A. E-mail: dianaenaldieva932@gmail.com

For citation: Enaldieva D.A., Krivorotko P.V., Imyanitov E.N., Donskih R.V., Sokolenko A.P., Azaova V.O., Amirov N.S., Bondarchuk Ya.I., Levchenko V.E., Ulrikh D.G., Semiglazov V.F. Mitomycin C in the treatment of early triple-negative locally advanced BRCA-associated breast cancer. *Medical alphabet*. 2024; (7): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-13-17>