

55. Endometriosis Initiative Group. A Call for New Theories on the Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2024 May; 31 (5): 371–377. DOI: 10.1016/j.jmig.2024.02.004. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38365066.
56. Hague S, Manek S, Oehler MK, MacKenzie IZ, Bicknell R, Rees MC. Tamoxifen induction of angiogenic factor expression in endometrium. *Br J Cancer*. 2002 Mar 4; 86 (5): 761–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600157. PMID: 11875740; PMCID: PMC2375303.
57. Helgestam M, Andersson H, Stavreus-Evers A, Brittebo E, Olovsson M. Tamoxifen modulates cell migration and expression of angiogenesis-related genes in human endometrial endothelial cells. *Am J Pathol*. 2012 Jun; 180 (6): 2527–35. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.02.026. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22531128.
58. Arif SH, Mohammed AA, Mohammed FR. Metastatic invasive lobular carcinoma of the breast to the endometrium presenting with abnormal uterine bleeding: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Feb 3; 51: 41–43. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.01.008. PMID: 32071717; PMCID: PMC7015833.
59. Manipadam MT, Walter NM, Selvamani B. Lobular carcinoma metastasis to endometrial polyp unrelated to tamoxifen. Report of a case and review of the literature. *APMIS*. 2008 Jun; 116 (6): 538–40. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2008.00940.x. PMID: 18754330.

Статья поступила / Received: 21.04.2025
Получена после рецензирования / Revised: 08.10.2025
Принята в печать / Accepted: 10.10.2025

Сведения об авторах

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии¹, зав. отделением химиотерапии², ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии³. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429
Рахмонов Акбар Нодирович, студент педиатрического дела¹. E-mail: akbarrahmonov0112@gmail.com. ORCID: 0009-0001-9532-0626
Эркинова Ширин Искандаровна, студентка лечебного дела¹. E-mail: sirinerkinova@gmail.com. ORCID: 0009-0001-7904-6989
Хакимова Шахноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии¹, стажер отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи⁴. E-mail: shahnoz_khakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

About authors

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Children's Oncology¹, head of the Chemotherapy Dept², Assistant of the Dept of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery³. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429
Rakhmonov Akbar N., student of paediatrics¹. E-mail: akbarrahmonov0112@gmail.com. ORCID: 0009-0001-9532-0626
Erkinova Shirin I., medical student¹. E-mail: sirinerkinova@gmail.com. ORCID: 0009-0001-7904-6989
Khakimova Shakhnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Paediatric Oncology¹, trainee of the Dept of Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin⁴. E-mail: shahnoz_khakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

- ¹ Кафедра онкологии, детской онкологии и палиативной помощи Ташкентского государственного медицинского университета, Ташкент, Республика Узбекистан
² Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан
³ Кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

- ¹ Department of Oncology, Pediatric Oncology and Palliative Care of Tashkent State Medical University Tashkent, Republic of Uzbekistan
² Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan
³ Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
⁴ P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

Автор для переписки: Рахмонов Акбар Нодирович.
E-mail: akbarrahmonov0112@gmail.com

Corresponding author: Rakhmonov Akbar N. E-mail: akbarrahmonov0112@gmail.com

Для цитирования: Хакимова Г.Г., Рахмонов А.Н., Эркинова Ш.И., Хакимова Ш.Г. Краткий обзор случаев метастазирования рака молочной железы в матку. Клинический случай. Медицинский алфавит. 2025; (26): 49–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-49-55>

For citation: Khakimova G.G., Rakhmonov A.N., Erkinova Sh.I., Khakimova Sh.G. A brief overview of cases of breast cancer metastasis to the uterus. A clinical case. Medical alphabet. 2025; (26): 49–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-49-55>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-26-55-60

Эффективность дозоуплотненной платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии у пациентов с BRCA1/2-ассоциированным операбельным и местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы

Э.В. Янгирова¹, Е.И. Коваленко¹, Я.А. Жуликов¹, В.А. Федько¹, А.К. Новиков¹, Т.А. Титова¹, А.М. Строганова¹, Т.С. Лисица¹, Е.В. Артамонова^{1,2,3}

- ¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия
³ ФДО ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. BRCA-статус представляет интерес как предиктивный маркер и при проведении неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Целью проведения НАХТ при тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) является достижение полной патоморфологической регрессии (pCR), что ассоциируется с достоверным увеличением бессобытийной, общей выживаемости и влияет на дальнейшую тактику лечения. Отсутствие выраженного патоморфологического ответа после проведенной НАХТ требует назначения постнеоадьювантной терапии. Несмотря на большое число исследований, оптимальный режим НАХТ для пациентов с BRCA мутацией и ТНРМЖ до сих пор не определен.

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости дозоуплотненной платиносодержащей НАХТ ТНРМЖ (4ddAC, затем 12 PCb) у носителей мутации BRCA1/2 по частоте pCR и системе RCB и определение предиктивных факторов эффективности данного режима.
Материалы и методы. В данное проспективное исследование были включены 103 пациентки с gBRCA1,2-ассоциированным ТНРМЖ II–III стадий, получавшие дозо-уплотненные платиносодержащие режимы НАХТ с января 2018 по декабрь 2024 года. 41,7% пациенток имели III стадию заболевания, 26,2% – поражение лимфоузлов уровня N2–3.

Результаты. Частота pCR составила 63,1 % (n=65), прогрессирование заболевания наблюдалось у 7,8 % (n=8). При операбельном раке частота pCR составила 63,5%, при местнораспространенном неоперабельном – 62,5%. Наиболее частой герминальной мутацией в генах BRCA1/2 являлась мутация BRCA1 c.5266dup – 53,4 % (n=55). Редкие мутации, выявленные с помощью NGS, составили 30 % (n=31), частые – 70 %, выявленные с помощью ПЦР. У больных с частыми мутациями частота pCR составила 70,8 %, а при редких мутациях – 45,2 %. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая нейтропения III–IV степени – у 34 (33 %). Редукция дозы выполнялась только в связи с развитием нежелательных явлений II–III степени. Единственным фактором, ассоциированным с достоверным увеличением частоты pCR, было наличие частых герминальных мутаций в генах BRCA1/2 (p=0,027).

Выводы. Дозоинтенсивная НАХТ с включением антрациклинов, таксанов и препаратов платины позволяет достичь высокой частоты pCR у больных BRCA1/2-ассоциированным ТНПМЖ II–III стадий, особенно при частых мутациях. Наличие остаточной опухоли после проведения полного объема НАХТ является показанием для назначения адъювантной таргетной терапии олапарибом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоадъювантная химиотерапия, тройной негативный рак молочной железы, BRCA1/2, дозоуплотненные режимы химиотерапии, препараты платины, полный патоморфологический регресс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of dose-dense platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with BRCA1/2-associated operable and locally advanced triple-negative breast cancer

E. V. Yangirova¹, E. I. Kovalenko¹, Ya. A. Zhulikov¹, V. A. Fedko¹, A. K. Novikov¹, T. A. Titova¹, A. M. Stroganova¹, T. S. Lisitsa¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

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

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

SUMMARY

Introduction. BRCA status is of interest as a predictive marker in the context of neoadjuvant chemotherapy (NACT). The goal of NACT in triple-negative breast cancer (TNBC) is to achieve a pathologic complete response (pCR), which is associated with a significant improvement in event-free and overall survival, and it influences further treatment strategy. The absence of a pronounced pathological response after NACT requires the administration of post-neoadjuvant therapy. Despite numerous studies, the optimal NACT regimen for this group of patients has not yet been determined.

Objective. To evaluate the efficacy and tolerability of dose-dense platinum-based NACT (4 ddAC followed by 12 PCb) in patients with BRCA1/2-mutated TNBC in terms of pCR rate and Residual Cancer Burden (RCB) score, and to identify predictive factors of treatment efficacy.

Materials and Methods. This prospective study included 103 patients with gBRCA1/2-associated stage II–III TNBC who received dose-dense platinum-based NACT between January 2018 and December 2024. Among them, 41.7% had stage III disease and 26.2% had lymph node involvement at levels N2–3.

Results. The overall pCR rate was 63.1 % (n=65), while disease progression was observed in 7.8 % (n=8). In operable cases, the pCR rate was 63.5%, and in locally advanced inoperable cases, it was 62.5%. The most common germline mutation in BRCA1/2 genes was BRCA1 c.5266dup, found in 53.4 % (n=55) of cases. Rare mutations detected by NGS accounted for 30 % (n=31), while common mutations identified by PCR comprised 70 %. Among patients with common mutations, the pCR rate was 70.8 %, compared to 45.2 % in those with rare mutations. The most frequent type of toxicity was hematologic: grade III–IV neutropenia occurred in 33 % (n=34). Dose reduction was performed only in cases of grade II–III adverse events. The only factor significantly associated with higher pCR rate was the presence of common germline BRCA1/2 mutations (p=0.027).

Conclusions. Dose-dense NACT including anthracyclines, taxanes, and platinum agents achieves a high rate of pCR in patients with gBRCA1/2-associated stage II–III TNBC, particularly in those with common mutations. The presence of residual tumor after the full course of NACT indicates the need for personalized adjuvant targeted therapy with olaparib.

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

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflict of interest.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием во всем мире и основной причиной смерти от рака у женщин. В Российской Федерации в 2022 г. зафиксировано более 70 тыс. новых случаев рака молочной железы, общее число умерших составило >20 тыс. человек [1]. В 5–10% случаев РМЖ является наследственным и характеризуется наличием мутаций в таких генах, как *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51*, *BLM*, *CHEK2*, *NBS1*, и др. [2]. Наиболее известные из них – мутации *BRCA1* и 2, частота встречаемости которых составляет 1:800–1:1000 случаев в популяции и зависит от географической локализации и этнической группы. *BRCA1*-мутации чаще диагностируются у больных молодого возраста с отягощенной наследственностью и в 80% ассоциированы с тройным негативным подтипом (ТН). Для славянской группы характерными мутациями являются *BRCA1* c.5266dup, c.4035del, c.66_67del, c.3700_3704del, c.3755_3758del, c.181T>G, c.1961del, воз-

никновение которых приводит к развитию РМЖ. Герминальные мутации в гене *BRCA2* встречаются реже, в 3% случаев, и встречаются чаще при люминальном подтипе [3]. По разным данным, ТНПМЖ в 15–17% случаев ассоциирован с наличием герминальной мутации *BRCA1* и *BRCA2* [4].

В первую очередь *BRCA*-статус представляет интерес как предиктивный маркер при проведении неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). Целью проведения НАХТ при ТНПМЖ является достижение полной патоморфологической регрессии (pCR), что связано с благоприятным прогнозом. В ряде клинических исследований показано, что наличие герминальных мутаций *BRCA1* ассоциировано с высокой частотой pCR. Вследствие дефицита гомологичной рекомбинации опухолевые клетки становятся более чувствительными к препаратам, повреждающим ДНК, в частности, к алкилирующим агентам и препаратам платины [5–7]. Однако данные мировых клинических исследований противоречивы,

и для клинической практики оптимальный режим НАХТ в этой группе пациентов до сих пор не определен. Так, в исследованиях Т. Byrski *et al.* и TBCRC было показано, что включение препаратов платины в схему НАХТ у больных с клинически значимыми мутациями в генах *BRCA1* и *2* увеличивает частоту полных патоморфологических ответов до 61 % [14, 15]. Однако эти результаты отличаются от данных исследований GeparSixto и BrighTNess [8, 9], поданализы которых показали, что у пациентов с *BRCA* мутацией добавление платины не улучшало показатели pCR (66 % в группе платины против 65 % без платины). Кроме того, отсутствие выраженного патоморфологического ответа после проведенной НАХТ *BRCA*-ассоциированного РМЖ требует назначения постнеоадьювантной таргетной терапии олапарибом. Обновленный анализ рандомизированного клинического исследования III фазы OlympiA показал, что адьювантная терапия олапарибом в течение 1 года значимо повышает показатели выживаемости пациентов: так, iDFS достигла 82,7 против 75,4 % в контрольной группе, а ОВ – 89,8 против 86,4 % соответственно; лечение обладает благоприятным профилем безопасности и не снижает качество жизни [16–19]. В соответствии с рекомендациями РУССКО, олапариб в постнеоадьюванте назначается при RCB II и III. Таким образом, определение наиболее эффективных стратегий неоадьювантной терапии *BRCA1/2*-ассоциированного ТНРМЖ является крайне актуальной задачей как в научном, так и в практическом отношении.

Целью данного исследования является изучение эффективности и переносимости дозоуплотненной платиносодержащей НАХТ ТНРМЖ (4ddAC, затем 12 PCb) у носителей мутации *BRCA1/2* и определение предиктивных факторов эффективности данного режима.

Материалы и методы

Пациенты

В данное проспективное исследование были включены пациентки с операбельным или местнораспространенным *gBRCA1,2*-ассоциированным ТНРМЖ, получавшие НАХТ в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с января 2018 по декабрь 2024 г. Всего в исследование включены 103 пациентки со II–III стадиями РМЖ.

Процедуры исследования

У всех пациенток был гистологически подтвержденный с помощью core-биопсии первичной опухоли или 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, после первого блока НАХТ и после завершения химиотерапии выполняли маммографию (ММГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфоузлов, магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез по показаниям, комплексное обследование для исключения наличия отдаленных метастазов,

ЭКГ, эхокардиографию. До начала лечения выполнялась пункция всех увеличенных регионарных лимфоузлов, клиническая стадия N+ во всех случаях была подтверждена цитологически. Для определения наиболее часто встречаемых в славянской популяции мутаций в генах *BRCA1* (*c.5266dup*, *c.4035del*, *c.66_67del*, *c.3700_3704del*, *c.3755_3758del*, *c.181T>G*, *c.1961del*), *BRCA2* (*c.5946del*) всем пациенткам выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР). При отрицательном результате ПЦР вторым этапом всем пациенткам проводилось NGS-тестирование.

Пациенткам назначалась НАХТ по схеме ddAC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосамид 600 мг/м² каждые 2 нед) с поддержкой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) – филграстим по 5 мкг/кг подкожно с 2-го по 6-й день цикла или эмпэгфилграстим 7,5 мг подкожно однократно через более 24 ч после окончания введения химиопрепаратов – 4 цикла; затем 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин AUC2. У всех пациенток перед проведением каждого цикла химиотерапии показатели должны были быть не менее: в общем анализе крови нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ и в биохимическом анализе крови печеночные ферменты менее 2,5 нормы; фракция выброса левого желудочка $\geq 55\%$. Патоморфологический ответ в операционном материале оценивался по системе Residual Cancer Burden (RCB). При отсутствии pCR (RCB0) назначалась постнеоадьювантная терапия или капецитабином по 2500 мг/м² в сутки 1–14-й дни, каждые 3 нед – восемь циклов, или олапарибом (только при RCB II–III) по 300 мг внутрь 2 раза в день ежедневно, цикл 28 дней в течение года. Токсичность НАХТ оценивалась по критериям NCI CTCAE4–5.

Для определения предиктивных маркеров достижения RCB0 (pCR), БСВ и ОВ проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) и использованием точного критерия Фишера, результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$. Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Бессобытийная выживаемость рассчитывалась от даты начала первого курса НАХТ до даты прогрессирования, рецидива, развития вторичной злокачественной опухоли, смерти либо даты последнего контакта с пациенткой. Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала первого курса НАХТ до даты последнего контакта или смерти. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана – Мейера.

Результаты

Всего в исследование включены 103 пациентки, их характеристика представлена в *таблице 1*. Большая часть – 60 (58,3 %) пациенток – имели II ст. заболевания, 43 (41,7 %) – III ст. Местнораспространенный неоперабельный процесс (cT4 при любом N или cN2–N3 при любом T) выявлен в 40 (38,8 %) случаях, а поражение лимфоузлов уровня N2–3 – в 27 (26,2 %). Наиболее частой герминальной мутацией в генах *BRCA1/2* явилась мутация *BRCA1 c.5266dup* – 53,4 % (n=55). Редкие мутации, выявленные с помощью NGS, составили 30 % (n=31) всех случаев герминальных мутаций *BRCA1/2* (*рис. 1*). В 70 % мутации были частые, выявленные с помощью ПЦР.

Таблица 1
Характеристики пациентов

BRCA 1/2 ТНРМЖ		
Характеристика	Количество=103	Процент
Возраст		
<50	87	84,49
>=50	16	15,51
Распространенность		
оп	63	61,17
мр	40	38,83
Стадии		
IIA	37	35,92
IIB	23	22,33
IIIA	10	9,71
IIIB	22	21,36
IIIC	11	10,68
сТ		
T1–3	76	73,79
T4	27	26,21
сN		
N0–1	76	73,79
N2–3	27	26,21
Мутация		
BRCA1	62	60,19
BRCA2	3	2,91
Частая	72	69,90
Редкая	31	30,10

Весь объем запланированной НАХТ завершили 86 (83,5%) из 103 пациенток. Хирургическое лечение после завершения НАХТ было выполнено во всех 103 случаях.

Органосохранная операция выполнена в 1 (0,97%) случае, мастэктомия – в 102 (99,02%). Эффективность дозоуплотненной НАХТ в популяции *gBRCAmut* ТНРМЖ по данным патоморфологического исследования операционного материала оценена у всех пациенток.

Полный патоморфологический ответ (ypT0/TisN0, RCB0) достигнут в 65 (63,1%) наблюдениях. При операбельном раке (включая стадию T3N1) частота pCR составила 63,5% (40/63), при местнораспространенном неоперабельном – 62,5% (25/40).

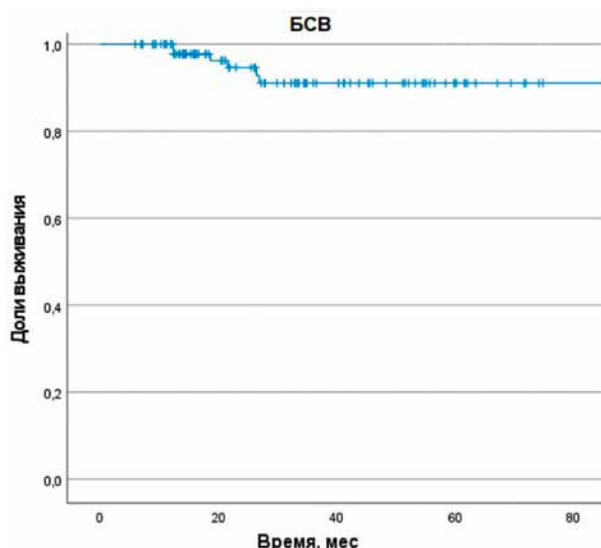


Рисунок 2. Кривая Каплана – Майера БСВ больных, получавших интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии

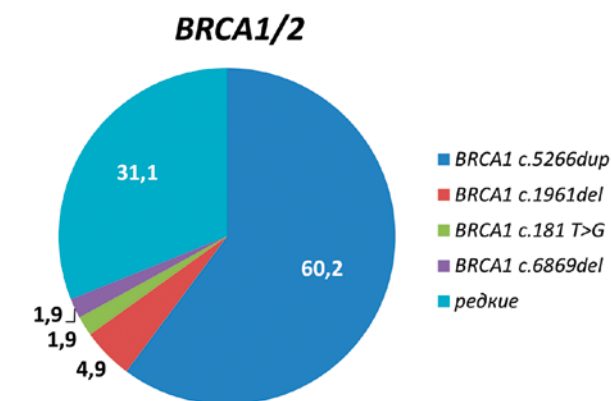


Рисунок 1. Частота различных мутаций в генах BRCA1/2, n=103 (от всего числа BRCA1/2 mut, %)

У больных с частыми мутациями в генах *BRCA1* и 2, выявленными методом ПЦР, частота pCR после проведенной НАХТ была выше и составила 70,8% (51/72), а при редких мутациях, выявленных методом NGS, – 45,2% (14/31) (табл. 3).

При проведении однофакторного анализа единственным значимым предиктором достижения RCB0 стало наличие частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* (HR=2,86; 95% ДИ 1,19–6,93, p=0,027). Не выявлено значимого влияния возраста, распространенности и стадии на частоту достижения pCR (табл. 3).

В феврале 2025 г. на момент сбора данных об отдаленных результатах медиана наблюдения составила 27,8 мес (95% ДИ 5,91–74,81), у 8 из 103 (7,8%) пациенток зарегистрировано прогрессирование заболевания: у 7 из 103 (6,8%) – в виде отдаленных метастазов и у 1 из 103 (0,9%) – в виде локорегионального рецидива после мастэктомии. Из 8 пациенток с прогрессированием заболевания вторая злокачественная опухоль в виде рака яичников развилась у 1 из 103 (0,9%), у 6 пациенток выявлены метастазы в ЦНС. 98 из 103 (95,1%) больных живы на момент сбора данных. Показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 92 и 89%. Медиана для БСВ и ОВ не достигнута. Кривые БРВ и ОВ представлены на рисунках 2 и 3.

Переносимость дозоуплотненной НАХТ в популяции *gBRCAmut* ТН РМЖ оценена у всех пациенток.

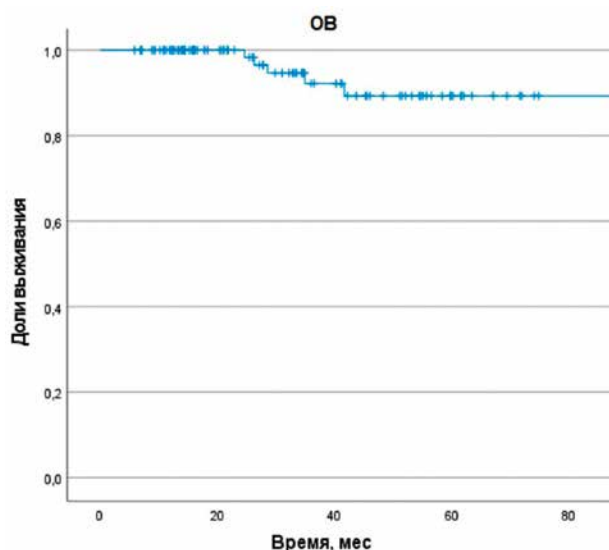


Рисунок 3. Кривая Каплана – Майера ОВ больных, получавших интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии

Терапия ddAC была преждевременно отменена у одной пациентки (0,97%) в связи с нейтропенией III ст. и плохой переносимостью КСФ. В целом на этапе ddAC наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения I–II ст. отмечена у 12 (11,6%) пациенток, III–IV ст. – у 31 (30%), фебрильная нейтропения – у 1 (0,97%) пациентки. Из негематологических видов токсичности превалировала тошнота I–II ст. (53,3%, 55/103), рвота I–II ст. (13,5%, 14/103) и астения I–II ст. (52,4%, 54/103). Кардиотоксичность после четырех курсов отмечена у 2 (1,94%) пациенток, гепатотоксичность I–II ст. у 8 (7,7%).

Терапия паклитакселом и карбоплатином была досрочно прекращена у 16 (15,5%) пациенток (паклитаксел – у 16 (15,5%) пациенток и карбоплатин – у 16 пациенток (15,5%)) в связи с развившейся токсичностью: панцитопения – 3 (18,7%) пациентки, тромбоцитопения II ст. – 3 (18,7%), нейтропения IV ст. – 3 (18,7%), анемия II ст. – 1 (6,25%), полинейропатия II ст. – 2 (12,5%), диарея II ст. – 1 (6,25%). Еще две (1,9%) пациентки категорически отказались от продолжения таксано-платинового этапа после 2-го и 3-го циклов соответственно. В целом на этапе 12PCb нейтропения I–II ст. регистрировалась у 21 (20,3%) пациентки, III–IV ст. – у 34 (33%), тромбоцитопения II ст. – у 4 (3,8%), III ст. – у 4 (3,8%), анемия I–II ст. – у 39 (37,8%). Из негематологических нежелательных явлений значимым видом токсичности была полинейропатия I–II ст. у 27 (26,2%) пациенток, III ст. – у 9 (8,7%), гепатотоксичность I–II степени – у 11 (10,7%) пациентов, III степени – у 16 (15,5%), артралгия отмечалась у 16 (15,5%) пациенток. Среди редких видов токсичности были ладонно-подошвенный синдром и бессонница (табл. 2).

Обсуждение

Проведенный нами анализ является наиболее крупным исследованием по изучению эффективности НАХТ по схеме 4 ddAC 12 PC у пациентов с наследственным *BRCA1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным ТНPMЖ. Исследование включало 103 пациентки с герминальными мутациями *BRCA1/2* в сравнении с 47–50 пациентами в других исследованиях [8, 9, 13]. Наиболее часто выявляемой мутацией была *BRCA1 c. 5266dup* – 53,4% (n=55) от всех случаев. Проведение NGS дополнительно выявило 30,1% (n=31) мутаций в генах *BRCA1/2*, что позволило индивидуализировать план лечения. Ввиду высокого риска развития ипсил- и контралатеральных опухолей молочных желез у носителей мутаций по сравнению с пациентками из общей популяции (39 и 7% соответственно, $p<0,001$) у таких пациентов необходимо рассматривать выполнение риск-редуцирующих вмешательств [3]. Также выявление *BRCA*-мутации в настоящее время открывает возможности для планирования пост-неоадьювантной терапии, в частности, таргетным препаратом олапарибом, что улучшает не только безрецидивную, но и общую выживаемость [16–19]. Таким образом, учитывая высокую частоту редких мутаций *BRCA1/2* в российской популяции пациентов и потенциальную значимость этого маркера, следует выполнять NGS всем пациенткам с ТНPMЖ.

Результаты эффективности дозоуплотненной платиносодержащей НАХТ, полученные в нашей работе (частота pCR составила 63,1%), сопоставимы с данными ранее опубликованных исследований, в которых применялась антрациклин-,

Таблица 2
Переносимость дозоуплотненных режимов НАХТ по схеме ddAC+PC

Нежелательные явления dd AC	I–II степень	III–IVстепень
	Гематологические	
Нейтропения	12 (11,6%)	31 (30%)
Фебрильная нейтропения	1 (0,97%)	–
Негематологические		
Тошнота	55 (53,3%)	–
Рвота	14 (13,5%)	–
Астения	54 (52,4%)	–
Кардиотоксичность	2 (1,94%)	–
Гепатотоксичность	8 (7,7%)	–
Нежелательные явления PC	I–II степень	III–IVстепень
	Гематологические	
Нейтропения	21 (20,3%)	34 (33%)
Тромбоцитопения	4 (3,8%)	4 (3,8%)
Анемия	39 (37,8%)	–
Негематологические		
Полинейропатия	27 (26,2%)	9 (8,7%)
Гепатотоксичность	11 (10,7%)	16 (15,5%)
Артралгия	16 (15,5%)	–
ЛПС	2 (1,9%)	–
Бессонница	1 (0,9%)	–

Таблица 3
Однофакторный анализ различных факторов влияния на частоту достижения pCR

Фактор	Количество	Процент	Хи-квадрат	df	P value
Возраст <50 лет	54/87	62,07			
Возраст ≥50 лет	11/16	68,75	0,098	1	0,754
Операбельный	40/63	63,49	–	–	–
Местнораспространенный	25/40	62,50	0,0	1	1,0
T 1–3	49/76	64,47	–	–	–
T 4	16/27	59,26	0,016	1	0,89
N0–1	49/76	64,47	–	–	–
N2–3	16/27	59,26	0,24	1	0,62
BRCA 1/2 частые	51/72	70,83	4,91	1	0,027
BRCA 1/2 редкие	14/31	45,16	–	–	–
T4N любое	16/27	59,26	–	–	–
T1–3 N2–3	9/13	69,23	0,007	1	0,934

таксан- и платиносодержащая терапия: 66% – в исследовании GeparSixto 2012, 57% – в подгрупповом анализе BrighTNess, 61% – TBCRC [8, 13]. В исследовании, проведенном ранее в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина, частота pCR при дозоуплотненной платиносодержащей НАХТ у пациентов с ТНPMЖ в целом составила 53,3%, при операбельном – 58,6%, при местнораспространенном – 47,6% [11].

В нашем исследовании частота pCR при местнораспространенном неоперабельном gBRCAmut ТНPMЖ достигла 62,5% (25/40) и была абсолютно сопоставима с таковой при операбельных стадиях – 63,5% (40/63), в то время как в исследовании CALGB 40603 частота pCR при III ст. была ниже, чем при II (49,0 и 57,0% соответственно) [20]. Таким образом, наш анализ демонстрирует возможность достижения более высоких показателей pCR при *BRCA1/2*-ассоциированном РМЖ в сравнении со спорадическим, в том числе при местнораспространенном первично-неоперабельном процессе. К сожалению, несмотря на максимально интенсифицированную в нашем исследовании программу НАХТ, около трети

пациенток с *gBRCAmut* тройными негативными опухолями не достигают полных патоморфологических регрессий, в том числе и при менее распространенных первично-операбельных стадиях. Отсутствие pCR при ТНРМЖ значительно ухудшает прогноз в отношении как безрецидивной, так и общей выживаемости, однако назначение таргетной адъювантной терапии олапарибом может достоверно снизить или даже нивелировать негативное влияние этого фактора.

При частых мутациях в генах *BRCA1/2* частота pCR после проведенной НАХТ составила 70,8% (51/72), а при редких мутациях – 45,2% (14/31), что представляет интерес для дальнейшего изучения, включая оценку отдаленных результатов адъювантной таргетной терапии олапарибом.

Гематологическая токсичность, характерная для дозоуплотненных режимов химиотерапии, наблюдалась в интервале между курсами и разрешалась к очередному введению препаратов. Необходимо отметить, что в целом лечение было безопасным: токсичность IV ст. регистрировалась только в отношении нейтропении, а наши данные по переносимости не противоречат мировым [12].

Выводы

Дозоинтенсивная НАХТ с включением антрациклинов, таксанов и препаратов платины позволяет достичь высокой частоты полных патоморфологических регрессий у больных *BRCA1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным ТНРМЖ, особенно при частых мутациях. Наличие остаточной опухоли после проведения полного объема современной НАХТ является показанием для назначения персонализированной адъювантной таргетной терапии олапарибом.

Список литературы / References

1. State of Oncology Care for the Population of Russia in 2023 / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «N.M.I.C. Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2024. 262 p.: ill.

2. State of Oncology Care for the Population of Russia in 2023 / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «N.M.I.C. Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2024. 8 p.: ill.
3. Ignatova E.O. The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy containing platinum drugs in patients with triple-negative breast cancer depending on the presence of *BRCA1* gene mutations: dissertation ... for the degree of Candidate of Medical Sciences: 14.01.12. Moscow, 2015. 135 p.
4. Winter C, et al. Supplementary Table S4. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (8): 1532–1538.
5. von Minckwitz G., Blohmer J.U., Costa S.D., Denker C., Eidtmann H., Eiermann W., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Kümmel S., Paepke S., Schneeweiss A., Untch M., Zahm D.M., Mehta K., Lobl S. Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (29): 3623–3630.
6. Tung N.M., Robson M.E., Ventz S., Santa-Maria C.A., Nanda R., Marcom P.K. et al. TBCRC048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (36): 4274–4282.
7. Metzger-Filho O., Collier K., Asad S. et al. Matched cohort study of germline *BRCA* mutation carriers with triple negative breast cancer in brightness. *npj Breast Cancer*. 2021; 7 (1): 142. DOI: 10.1038/s41523-021-00349-y
8. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Salat C., et al. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). 2013 ASCO Annual Meeting, Abstract 1004. Presented June 3, 2012.
9. Metzger-Filho O., Collier K., Asad S. et al. Matched cohort study of germline *BRCA* mutation carriers with triple negative breast cancer in brightness. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7 (1): 142. DOI: 10.1038/s41523-021-00349-y
10. Artamonova E.V., Kovalenko E.I. Systemic treatment of breast cancer. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Re Media, 2021. 128 p.
11. Kovalenko E.I., Zhulikov Y.A., Artamonova E.V., Khoroshilov M.V., Petrovsky A.V., Denchik D.A., Druzhnina D.I., Vorotnikov I.K. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy for primarily operable and locally advanced inoperable triple-negative breast cancer: first results of a prospective single-center study. *Modern Problems of Science and Education*. 2023; 1: 11–17.
12. 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 Research and Treatment*. 2019; 176 (3): 607–615. DOI: 10.1007/s10549-019-05259-z. PMID: 31069589.
13. Geyer C.E., Sikov W.M., 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. *Annals of Oncology*. 2022; 33 (4): 384–394. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.009. PMID: 35093516.
14. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014; 147: 401–405.
15. Tung N., Arun B., Hacker M.R. et al. TBCRC031: Randomized Phase II Study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline *BRCA* Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (14): 1539–1548. DOI: 10.1200/JCO.19.03292
16. Tutt A.N., Garber J.E., Kaufman B. et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384 (25): 2394–2405.
17. Tutt A.N.J., Garber J., Gelber R.D. et al. Prespecified Event-Driven Analysis of Overall Survival in the OlympiA Phase III Trial of Adjuvant Olaparib in Germline *BRCA1/2* Mutation Associated Breast Cancer. *ESMO Virtual Plenary. Abstract VPI-2022*. ESMO: Lugano, Switzerland, 2022.
18. Geyer Jr C.E., Garber J.E., Gelber R.D. et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2022; 33 (12): 1250–1268.
19. Lubennikova E.V., Artamonova E.V. Updated analysis of the OlympiA study: a chance for cure in early and locally advanced gBRCA-associated breast cancer. *Medical Alphabet*. 2023; 10 (1): 51–57. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-51-57
20. Sikov W., Berry D., Perou C. et al. Abstract S2-05: Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB40603 (Alliance). *Cancer Research*. 2016; 76 (Suppl. 4): S2e05.

Статья поступила / Received: 11.10.2025

Получена после рецензирования / Revised: 23.10.2025

Принята в печать / Accepted: 24.10.2025

Сведения об авторах

Янгирова Элина Венеровна, аспирантка отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0009-0007-2276-6604
Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0003-4763-7992
Жуликов Ярослав Андреевич, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X
Федько Владимир Александрович, аспирант отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: Fedko.va@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3407-7810
Новиков Андрей Константинович, клинический ординатор кафедры последипломного образования врачей¹. ORCID: 0009-0000-9126-0630
Титова Татьяна Александровна, к.м.н., н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5039-6360
Строганова Анна Михайловна, к.м.н., зав. лаб. молекулярно-генетической диагностики отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹. ORCID: 0000-0002-7297-5240
Лисица Татьяна Сергеевна, врач-лабораторный генетик лаб. молекулярно-генетической диагностики отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹. ORCID: 0000-0002-6212-7627
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

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

³ ФДО ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Янгирова Элина Венеровна.
E-mail: yangirova97elina@gmail.com

Для цитирования: Янгирова Э.В., Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., Федько В.А., Новиков А.К., Титова Т.А., Строганова А.М., Лисица Т.С., Артамонова Е.В. Эффективность дозоуплотненной платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-55-60>

About authors

Yangirova Elina V., clinical resident of the Dept of Postgraduate Education of Doctors¹. ORCID: 0009-0007-2276-6604
Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy № 1¹. ORCID: 0000-0003-4763-7992
Zhulikov Yaroslav A., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy № 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X
Fedko Vladimir A., clinical resident of the Dept of Postgraduate Education of Doctors¹. ORCID: 0000-0002-3407-7810
Novikov Andrey K., clinical resident of the Dept of Postgraduate Education of Doctors¹. ORCID: 0009-0000-9126-0630
Titova Tatyana A., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy № 1¹. ORCID: 0000-0002-5039-6360
Stroganova Anna M., PhD Med, head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of the Dept of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors¹. ORCID: 0000-0002-7297-5240
Lisitsa Tatyana S., laboratory geneticist at the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of the Dept of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors¹. ORCID: 0000-0002-6212-7627
Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy № 1¹, professor at Dept of Oncology², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

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

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

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

Corresponding author: Yangirova Elina V. E-mail: yangirova97elina@gmail.com

For citation: Yangirova E.V., Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., Fedko V.A., Novikov A.K., Titova T.A., Stroganova A.M., Lisitsa T.S., Artamonova E.V. Efficacy of dose-dense platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with *BRCA1/2*-associated operable and locally advanced triple-negative breast cancer. *Medical alphabet*. 2025; (26): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-55-60>

