

Деэскалация системной терапии раннего и местно-распространенного тройного негативного рака молочной железы

Е. И. Ратова¹, В. В. Савчина¹, Л. В. Болотина¹, А. Д. Каприн^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) раннего и местно-распространенного тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) является обязательным звеном в составе радикального лечения. Достижение полного патоморфологического регресса (пПР) определяет прогноз заболевания, позволяет провести органосохраняющее лечение, а также снижает риск рецидива и улучшает общую выживаемость. В последнее время наблюдается увеличение количества исследований, направленных на интенсификацию НАХТ, что объясняется известной агрессивностью данного подтипа рака молочной железы. Однако, увеличение частоты и тяжести нежелательных явлений, часто нивелирующих улучшение эффекта лечения, привели к появлению исследований, направленных на снижение химиотерапевтической нагрузки НАХТ ТНРМЖ без потери его эффективности. Изучаемые схемы химиотерапии могут стать новыми стандартами неоадьювантного этапа комплексного лечения резектабельных форм ТНРМЖ. В этом обзоре рассмотрен текущий стандарт системного лечения раннего и местно-распространенного ТНРМЖ, а также возможные варианты деэскалации лекарственной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тройной негативный рак молочной железы, платиносодержащая неоадьювантная химиотерапия, деэскалация неоадьювантной химиотерапии, BRCA-ассоциированный тройной негативный рак молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

De-escalation of systemic therapy for early and locally advanced triple negative breast cancer

E. I. Ratova¹, V. V. Savchina¹, L. V. Bolotina¹, A. D. Kaprin^{1,2}

¹ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

Neoadjuvant chemotherapy (NACT) for early and locally advanced triple negative breast cancer (TNBC) is a mandatory component of radical treatment. Achieving complete pathomorphological regress determines prognosis of the disease, allows for organ-preserving treatment, and also reduces the risk of recurrence and improves overall survival. Recently, there has been an increase number of studies aimed at intensifying NACT, which is explained by the well-known aggressiveness of this subtype of breast cancer. However, an increase frequency and severity of adverse events, which often offset the improvement in the effect of treatment, led to the emergence of studies aimed at reducing the chemotherapeutic burden of NACT breast cancer without losing its effectiveness. The studied chemotherapy regimens may become new standards for the neoadjuvant stage of complex treatment of resectable breast cancer. This review examines the current standard of systemic treatment for early and locally advanced breast cancer, as well as possible options for de-escalation of drug therapy.

KEYWORDS: triple negative breast cancer, platinum-containing neoadjuvant chemotherapy, de-escalation of neoadjuvant chemotherapy, BRCA-associated triple negative breast cancer.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в мире в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Согласно базе данных GLOBOCAN в 2022 году в мире было выявлено 2,3 миллиона новых случаев РМЖ. Данная патология является наиболее значимой причиной смерти женщин от рака во всем мире. Так, в 2022г было зарегистрировано 666 тысяч смертей. [1]

ТНРМЖ имеет наиболее неблагоприятный прогноз в сравнении с другими молекулярными подтипами. Со-

гласно данным программы SEER национального института рака США при оценке общей выживаемости на популяционном уровне, показатель относительной пятилетней выживаемости у больных ранним и местно-распространенным ТНРМЖ составляет 92 % и 66,8 % соответственно, тогда как при люминальных подтипах – 100 % и 90,5 % [2]. Риск возникновения локального рецидива при ТНРМЖ в 2,6 раза выше в сравнении с другими биологическими типами (HR 2,6; 95 % ДИ 2,0–3,5; P <0,0001), а среднее время реализации рецидива короче

и составляет 2,6 лет против 5 лет соответственно. Появление отдаленного метастазирования при ТНРМЖ в сравнение с другими типами составляет 33,9% против 20,4% соответственно [3].

Столь неблагоприятный прогноз заболевания был оценен в ретроспективном анализе Cornelia Liedtke и соавт. В исследование всего было включено 1118 больных раком молочной железы, из них 250 был установлен тройной негативный тип. Всем участникам было проведено радикальное комплексное лечение, включающее НАХТ, хирургическое вмешательство. Стоит отметить важность данной работы, так как авторами была установлена высокая чувствительность ТНРМЖ к цитостатикам. Так, достижение пПР чаще наблюдалось у пациенток с ТНРМЖ в сравнении с другими подтипами: 22% против 11% соответственно (OR = 1,53; 95% ДИ, 1,03–2,26; P=0,034). Но, несмотря на это, отдаленные результаты выживаемости при ТНРМЖ были самыми скромными. Трехлетняя ВБП составила 63% у пациенток с ТНРМЖ и 76% у пациенток с другими типами. Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении ОВ: 74% для ТНРМЖ против 89% для других типов (OR = 2,53; 95% ДИ, 1,77–3,57; P=0,0001). [4].

Существенная роль в общих результатах противоопухолевого лечения женщин с резектабельными формами ТНРМЖ принадлежит НАХТ, позволяющей провести органосохранное хирургическое вмешательство, оценить непосредственную чувствительность опухоли к использованным лекарственным препаратам, определить прогноз заболевания. Достижение пПР коррелирует с лучшим прогнозом.

В случае пПР при ТНРМЖ показатели выживаемости сравнимы с показателями, наблюдаемым при менее агрессивных подтипах, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях.

В анализе CTNeoBC, (2014 г «The Lancet») проводилось изучение возможности выбора пПР как суррогатной конечной точки для прогнозирования долгосрочного клинического эффекта, определяемого ВБП и ОВ после проведенной НАХТ и последующего хирургического вмешательства. В анализ было включено 12 клинических исследований, объединивших 11955 женщин с ранним и местно-распространенным РМЖ различных биологических типов. Частота достижения пПР среди всех типов РМЖ была низкая и составила 22%. Наиболее часто пПР регистрировалась у пациенток с HER2/neu позитивным РМЖ (50,3% при нелюминальном типе и 30,9% при люминальном типе), а также у пациенток с ТНРМЖ – 33,6%. Медиана ВБП составила 5,4 лет, ОВ – 5,37 лет для всех подтипов РМЖ.

В случаях достижения пПР риск развития рецидива снижался на 52% (HR 0,48 [95% CI 0,43–0,54]), а риск смерти на 64% (HR 0,36 [95% CI 0,31–0,42]).

В подгруппе ТНРМЖ также отмечалась корреляция между достижением пПР и ВБП. При достижении пПР риск рецидива снижался на 76% (HR 0,24 [95% CI 0,18–0,33]).

Результаты представленного обзора подтверждают данные более ранних исследований. По заключению авторов протокола B-182001г, в котором проводилась оценка

влияния НАХТ на отдаленные результаты лечения при раннем и местно-распространенном РМЖ независимо от биологического типа, при девятилетнем наблюдении оказалось, что ОВ у пациенток, достигших пПР, составила 85% по сравнению с 73% у пациенток с наличием остаточной опухоли. Для ВБП соответствующие показатели составили 75% и 58% соответственно. [5]

Более поздние работы по оценке вклада НАХТ при ТНРМЖ также подтвердили клиническую значимость пПР, что позволяет рассматривать ее в качестве суррогатной точки для прогнозирования долгосрочного клинического эффекта.

Попытки увеличить частоту достижения пПР при ТНРМЖ предпринимались за счет добавления к стандартным химиотерапевтическим режимам дополнительных цитостатиков или агентов с иным механизмом действия. В исследовании BrighTNess 2022г коллективом исследователей проводилось изучение эффективности и токсичности антрациклин-содержащей НАХТ с добавлением карбоплатина и велипариба, в сравнении режимом паклитаксел+карбоплатин с последующим введением доксорубина и циклофосфида (PCarb → AC) и режимом паклитаксел с последующим AC (P → AC). При анализе отдаленных результатов выживаемости, авторы отметили, что в случаях достижения пПР, отмечалось значительное увеличение частоты четырехлетней ВБП (89% у пациенток с пПР и 67% у пациенток без пПР) [6]. В более ранней публикации этого исследования от 2018г, проведено сравнение одной из первичных конечных точек – пПР среди исследуемых групп. У участников исследования, получавших PCarb → AC пПР наблюдался значительно чаще, чем в группе P → AC (58% против 31%, p=0,00001). Однако добавление к НАХТ велипариба не привело к увеличению частоты пПР – 53% [7]. Полученные результаты доказывают значимость применения карбоплатина в неoadьювантных режимах ТНРМЖ.

В связи с отсутствием или низкой экспрессией рецепторов эстрогенов, прогестерона и рецепторов эпидермального фактора роста человека при ТНРМЖ, варианты лекарственного лечения для этого биологического подтипа в настоящее время ограничиваются использованием цитостатиков. Безусловно продолжают активные исследования, посвященные поискам мишеней для интенсификации, тем самым улучшения результатов лечения данного биологического подтипа РМЖ. Следует отметить, что для ТНРМЖ характерно наличие мутаций в гене BRCA1. Около 13% случаев ТНРМЖ ассоциированы с молекулярно-генетическим нарушением такого рода [8,9]. В настоящее время пациенткам с ранним и местно-распространенным BRCA- ассоциированным ТНРМЖ при наличии остаточной опухоли после ранее проведенной НАХТ рекомендуется назначение PARPi олапариба в качестве адьювантного этапа лечения. Исходно высокая эффективность таргетных препаратов этой группы (олапариб, талазопариб) была продемонстрирована в клинических исследованиях при диссеминированном HER2-негативном BRCA-ассоциированном РМЖ.

Отдельного интереса заслуживает возможность применения иммунотерапии для данного биологического

типа РМЖ. На сегодняшний день, при метастатических формах ТНРМЖ в случае экспрессии PD-1 для пациенток существует возможность применения нескольких режимов химио-иммунотерапии. Что касается возможности использования данной комбинации на раннем этапе болезни, в настоящее время на территории РФ не зарегистрирован режим терапии с добавлением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на неоадьювантном и адьювантном этапах лечения, который активно применяется в зарубежных странах. Основанием для регистрации химио-иммунотерапии при резектабельных формах ТНРМЖ послужили результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) KEYNOTE 522, которое подробно будет описано ниже.

Большинство современных стратегий системного лечения ТНРМЖ направлены на интенсификацию возможных схем терапии, что приводит к существенному увеличению частоты и тяжести нежелательных явлений. Стремление увеличить объем системного лечения обусловлено известной агрессивностью данного подтипа РМЖ, а также ограниченностью вариантов последующего возможного воздействия, в сравнении с другими типами РМЖ.

Для пациенток с ранними формами заболевания крайне актуальным является вопрос безопасности терапии РМЖ и максимальное нивелирование негативного влияния противоопухолевой терапии на здоровые органы и ткани. В настоящее время этому аспекту уделяется огромное внимание, так как качество жизни после завершения лечения РМЖ остается важнейшей целью. В связи с этим возникает вопрос, возможна ли деэскалация системного лечения раннего и местно-распространенного ТНРМЖ без потери его эффективности? Может ли исключение одного из цитостатиков привести к улучшению переносимости терапии, снижению частоты развития и тяжести нежелательных явлений?

Современная неоадьювантная терапия ТН РМЖ

Стандартом НАХТ раннего и местно-распространенного ТНРМЖ являются схемы содержащие антрациклины и таксаны.

Некоторые исследователи предполагали, что препараты платины в качестве компонента неоадьювантного лечения могут увеличить частоту достижения пПР, а также безрецидивную и общую выживаемость при резектабельном ТНРМЖ. Эти предположения основывались на работах по изучению чувствительности к платиновым производным ТНРМЖ с мутацией в гене BRCA 1 и дикого типа. В исследовании Т. Вурски и соавт. 2009г изучалась частота пПР после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) цисплатином у пациенток с ранним и местно-распространенным ТНРМЖ с мутацией в гене BRCA1. В исследование было включено 10 пациенток, которым на первом этапе комплексного лечения провели 4 курса химиотерапии с включением цисплатина 75 мг/м² с последующим хирургическим этапом. В послеоперационном периоде назначали адьювантную химиотерапию адриамицином и циклофосфамидом. Было отмечено, что у 9 из 10 пациенток был достигнут пПР (90%) [10]. В 2010 г.

в журнале «Journal of Clinical Oncology» было опубликовано исследование Daniel P Silver и соавт., в котором также изучалась эффективность цисплатина в качестве НАХТ ТНРМЖ. Из 28 включенных в анализ пациенток, у 2х была выявлена мутация в гене BRCA1. Частота пПР составила 64% после 4 курсов НАХТ цисплатином, включая пациенток с мутацией в гене BRCA1 [11]. В протокол онкологической группы Университета Брауна 2009г было включено 55 пациенток с РМЖ IIА – IIIВ стадии различных биологических типов, которым проводилась неоадьювантная терапия карбоплатином, паклитакселом и трастузумабом. Обращают на себя внимание данные о том, что наибольшее число пПР наблюдалось в группах HER2/neu- позитивного РМЖ без экспрессии рецепторов эстрогенов и ТНРМЖ, при этом частота пПР в группе ТНРМЖ составила 67%. [12]

Вопрос о добавлении к терапии раннего и местно-распространенного ТНРМЖ препарата платины обсуждался на 14-й международной конференции рака молочной железы в Сан-Галене в 2015 г. Согласно полученным данным исследований CALGB 40603 (Alliance), GeparSixto у пациенток с ТНРМЖ II и III стадий был достигнут пПР в 60% и 53,2% соответственно за счет включения платинового компонента (карбоплатина) в неоадьювантный режим лечения. Однако комиссия не одобрила использование платинового режима для неоадьювантного лечения ТНРМЖ и, вероятно, данное решение было принято в связи с отсутствием информации об отдаленных результатах выживаемости (ВБП, ОБ) [13–15].

В последующем, в 2018г Poggio F. и соавт. вновь исследовали вопрос о роли неоадьювантной химиотерапии на основе платины у пациентов с ранним и местно-распространенным ТНРМЖ в своем метаанализе РКИ. В данный анализ были включены 9 подходящих РКИ (2109 пациентов), авторам удалось выявить достоверное преимущество от проведения НАХТ с добавлением препарата платины в сравнении со схемами, не содержащими платинового агента. Полный патоморфологический регресс составил 44,5% и 37,0% соответственно. В трех РКИ изучалась целесообразность добавления карбоплатина к еженедельному введению паклитаксела с последующими 4 курсами АС. В результате пПР был достигнут у 55% пациенток в группе платино-содержащей химиотерапии в сравнении с 33% в группе бесплатиновой химиотерапии. Также сообщалось о проведенном подгрупповом анализе в двух исследованиях у пациенток с наличием мутации в генах BRCA, согласно которому не было выявлено достоверного преимущества платиносодержащей НАХТ (OR 1.17, 95% CI 0.51–2.67, P=0.711; P=0.615), что могло быть связано с малой численностью больных, включенных в анализ (n=94). Примечательно, что в этой популяции наблюдалась более высокая частота достижения пПР при использовании даже бесплатиновых схем (54,3%) по сравнению с пациентками без мутаций в генах BRCA1/2 (32,7%). Авторы предполагают, что данный феномен может объясняться сниженной способностью опухолей, ассоциированных с мутациями в генах BRCA1/2, к эффективной репарации ДНК, вследствие чего такие опухоли демонстрируют

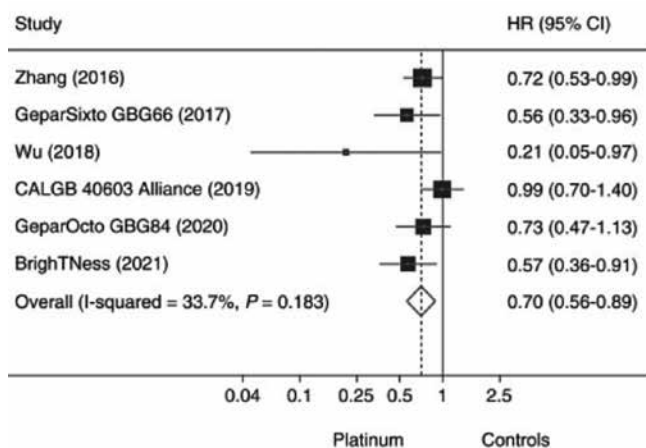


Рисунок. Соотношение рисков (HR) бессобытийной выживаемости

повышенную чувствительность к индуцируемым антрациклинами одно- и двухпочечным разрывам ДНК. Это согласуется с биологическими особенностями BRCA-дефицитных опухолей, характеризующихся нарушением механизмов гомологичной рекомбинации. Данное предположение подтверждает вторичный анализ исследования GeparSixto, проведенный в 2017 г. [16], [17]

В 2022г в журнале *Annals of Oncology* было опубликовано обновление приведенного выше метаанализа, в связи с представлением отдаленных результатов выживаемости некоторых обзриваемых авторами исследований. Медиана наблюдения во включенных протоколах колебалась от 47 до 67 месяцев. Как видно на рисунке, платиносодержащая НАХТ по сравнению со схемами, не содержащими платину, ассоциировалась со значительным увеличением бессобытийной выживаемости (HR 0,70, 95 % ДИ 0,56–0,89).

Среди анализируемых Poggio F. и соавт. РКИ хотелось бы обратить внимание на исследование BrighTNess 2021г, поскольку в данном протоколе проводилось сравнение схем НАХПТ, которые в данное время включены в стандарты лечения раннего и местнораспространенного РМЖ. Контрольной группе проводилась терапия по схеме АС → Р, исследуемая группа получала тот же режим НАХПТ с добавлением к паклитакселу карбоплатина. При оценке отдаленных результатов выживаемости обращает внимание увеличение четырехлетней бессобытийной выживаемости у пациенток получавших платиносодержащую НАХПТ в сравнении с бесплатиновой (79% и 69% [ОР 0,57, 95% ДИ 0,36–0,91, P=0,02]). [18]

Улучшение отдаленных результатов выживаемости при применении платиносодержащей НАХТ у пациенток с ТНРМЖ также было получено в РКИ III фазы Gurta S. и соавт., которое было представлено на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио в 2022г (SABCS 2022). Авторы сравнили эффективность стандартного объема НАХТ (Р → АС) и схему с добавлением к паклитакселу препарата платины. Всем пациенткам на первом этапе проводилось еженедельное введение паклитаксела, к которому в исследуемой группе добавляли карбоплатин. Вторым блоком всем участникам назначали 4 курса по схеме АС. При пятилетней оценке

результатов лечения отмечается, что ВБП в исследуемой группе составила 70,7% по сравнению с 64,1% в группе контроля. Соответственно, частота пПР была выше при применении платиносодержащей НАХТ (54,5% против 40,3%). Что очередной раз доказывает важную прогностическую роль пПР в отношении отдаленных результатов выживаемости [19].

Невозможно не говорить о попытках внедрения в НАХТ ТНРМЖ иммунотерапии. В 2021г были опубликованы результаты исследования III фазы KEYNOTE-522, в котором пациенткам с ТНРМЖ II и III стадии в рамках комплексной терапии на первом этапе проводилась НАХТ, и, в зависимости от рандомизации, пациентки были поделены на группы, одна из которых получала ХТ по схеме паклитаксел и карбоплатин с последующими 4 курсами АС (PCarb → АС) вторая группа – аналогичный режим в комбинации с анти-PD-1 препаратом – пембролизумабом, который продолжали в постнеоадьювантном этапе до 9 циклов. При добавлении пембролизумаба отмечалось увеличение частоты пПР по сравнению с группой химиотерапии (64,8% против 51,2%). Трехлетняя ВБП также оказалась выше в исследуемой группе – 91,3% против 85,3% в группе химиотерапии. Авторы отметили, что улучшение показателей пПР и ВБП не было связано с уровнем экспрессии PD-L1 [20]. Впоследствии данный вариант НАХТ вошел в клинические рекомендации ESMO и NCCN лечения раннего ТНРМЖ. [21]. Однако в исследовании Gepar-Douze, представленном на SABS 2024, изучавшим эффективность атезолизумаба в сочетании с НАХТ (PCarb → АС), различия ВБП не достигли статистической значимости в группах с иммунотерапией и без нее (87,7% против 83,8%, HR 0,8 [95%ДИ 0,62–1,03]). [22,23]

Несмотря на возможность увеличения эффективности химиотерапии при добавлении препарата платины к таксан- и антрациклин-содержащим режимам, нельзя не упомянуть о том, что применение платиносодержащей НАХТ сопряжено с увеличением токсичности лекарственного лечения и с худшей его переносимостью. Так, согласно метаанализу Poggio F. и соавт. 2018 г. было отмечено, что при добавлении препарата платины к стандартному объему НАХТ наблюдается заметное увеличение частоты гематологической токсичности за счет развития нейтропении 3, 4 степени у 53% пациенток в группе платиносодержащей НАХТ в сравнении с 23% в группе бесплатинового режима НАХТ, анемии 3, 4 степени у 11% пациенток в группе химиотерапии на основе платины и у 0,4% в группе химиотерапии без платины, а также тромбоцитопении 3, 4 степени у 11% в группе химиотерапии на основе платины и у 1% в группе химиотерапии без платины. Однако, стоит отметить, что увеличения частоты и выраженности полинейтропатии не наблюдалось [17]. Согласно анализу переносимости терапии в исследовании BrighTNess Geyer C. и соавт. было отмечено, что у 17% пациенток, получавших режим PCarb → АС развивалась фебрильная нейтропения, тогда как в группе пациентов, не получавших карбоплатин, фебрильная нейтропения фиксировалась только у 5%. [6].

Таким образом, в связи с имеющимися данными о потенциальной пользе применения платиносодержащих режимов в рамках предоперационной лекарственной терапии, несмотря на возросшую, по сравнению с бес- платиновыми режимами, токсичность, в настоящее время данный подход разрешен к активному использованию в рутинной клинической практике для лечения раннего и местнораспространенного ТНРМЖ. Однако актуальным остается поиск возможности нивелирования токсичности столь эффективной комбинации.

При обсуждении вопроса токсичности химиотерапии РМЖ нельзя не коснуться кардиальной токсичности, которая характерна для препаратов антрациклинового ряда. Применение доксорубина сопровождается развитием кардиотоксичности 1 типа, характеризующейся разрушением кардиомиоцитов связанным с образованием свободных радикалов при метаболизме антрациклинов, может привести к нарушению сократительной функции сердца, снижению фракции выброса левого желудочка, аритмии, а в последствии – может приводить к развитию сердечной недостаточности (СН) и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

В ретроспективном анализе трех исследований, изучавших развитие хронической сердечной недостаточности при терапии доксорубином РМЖ или мелко-клеточного рака легких Swain S. и соавт. 2003г, было отмечено, что у 5,1 % пациентов наблюдались признаки застойной СН или значительное снижение функции левого желудочка. Также авторы подтвердили кумулятивную дозозависимость кардиотоксичности доксорубина. У 24 % пациентов наблюдались ССО. А при суммарной дозе 150 мг/м² ССО развивались у 7 % пациентов, увеличение суммарной дозы доксорубина с шагом 100 мг/м² приводило к увеличению частоты ССО до 9%, 18%, 38% и 65% [24].

В журнале «Journal of Clinical Oncology» в июне 2024г Bostany G. S. и соавт. представили результаты исследования развития СН у пациенток, которым был проведен радикальный этап лечения РМЖ. Авторами было отмечено, что наиболее часто генез данного осложнения был связан проведением лечения с включением препаратов антрациклинового ряда, в особенности в сочетании с последующей лучевой терапией. Также отмечена тенденция к возрастанию симптомов проявления токсичности с 1,8% через 2 года до 15,3% через 15 лет после начала кардиотоксической терапии. При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что при терапии антрациклинами вероятность развития СН более чем в 2 раза выше, чем в группе пациентов, которым не проводилась антрациклинсодержащая терапия (OR 2,35 [95% ДИ, от 1,25 до 4,4]) [25].

Эти и более ранние исследования кардиальной токсичности антрациклинов, увеличение частоты гематологической токсичности при применении антрациклинсодержащих режимов с добавлением препарата платины, определили появление исследований, изучавших платиносодержащую НАХТ без антрациклинов.

Безантрациклиновые варианты системной терапии ТНРМЖ

Изучение безантрациклиновых режимов химиотерапии с целью возможной деэскалации объема лечения при различных биологических типах РМЖ привело к проведению крупных исследований, изменивших стандарты лечения раннего РМЖ. Согласно результатам исследования Jones S. и соавт. в 2009г, а также исследования PlanB в 2019г было определено, что при раннем люминальном РМЖ без экспрессии Her2/neu и при ТНРМЖ адьювантная терапия (АХТ) доцетакселом и циклофосфамидом (ТС) в сравнении с АС с последующей терапией таксаном приводила к увеличению ВБП, а также характеризовалась лучшей переносимостью. [26,27] В связи с этим АХТ по схеме ТС в объеме 4 и 6 курсов была включена в стандарты терапии раннего люминального рака молочной железы без экспрессии Her2/neu и ТНРМЖ.

В марте 2024г, Mason S. и соавт представили данные метаанализа двадцати РКИ, оценивающих эффективность использования платиносодержащего режима химиотерапии при раннем ТНРМЖ [28]. Следует отметить, что в данный анализ было включено 7 исследований, в рамках терапии которых не использовались антрациклин-содержащие режимы, а также 4 исследования, оценивающие терапию в рамках адьювантного этапа.

В результате были сделаны выводы о том, что в отношении как ВБП, так и ОВ, химиотерапия на основе платины улучшала результаты лечения по сравнению с режимами лечения, не включающих платину: ВБП (HR 0,63, 95% ДИ 0,53–0,75; P < 0,001), ОВ (HR 0,69, 95% ДИ 0,55–0,86; P=0,001). Также было отмечено, что в отношении достижения пПР, режимы лечения, включающие платиновые производные, были сопряжены с улучшением данного показателя (OR 1,44, 95% ДИ 1,31–1,59, P=0,009).

Что касается оценки развития нежелательных явлений, было отмечено, что как гематологическая, так и гастроинтестинальная токсичность 3,4 степени тяжести чаще наблюдалась у пациентов получающих НАХТ с препаратом платины: нейтропения (RR 1,53, 95% ДИ 1,43–1,63; P < 0,001), анемия (RR 8,20, 95% ДИ от 5,66 до 11,89; P < 0,001), тромбоцитопения (RR 7,59, 95% ДИ от 5,10 до 11,29; P < 0,001), тошнота и рвота (RR 1,89, 95% ДИ 1,30–2,74; P < 0,001), однако данный факт не послужил поводом к более частой отмене терапии и не приводил к развитию фебрильной нейтропении (RR 1,16, 95% ДИ от 0,89 до 1,49; P=0,27), полинейропатии 3,4 степени (RR 1,22, 95% ДИ от 0,95 до 1,57; P=0,12).

Важно отметить результаты подгруппового анализа ВБП у носителей мутации в генах BRCA1/2 которая была выявлена у 15,3% пациенток. Авторами не было выявлено значимого расхождения показателя ВБП в зависимости от мутационного статуса (p = 0,76).

Среди анализируемых исследований было включено 6 протоколов, изучавших безантрациклиновые режимы НАХТ ТНРМЖ. При равной эффективности сравниваемых схем в отношении ВБП (p = 0,27), отмечалась

лучшая переносимость безантрациклиновых схем. Однако информации о пПР, частоты развития НЯ в зависимости от присутствия антрациклинов в изучаемых режимах авторами отмечено не было. В связи с этим представляется интересным рассмотреть данные исследования отдельно.

Согласно данным исследования Pin Zhang и соавт. 2016г, включенного в метаанализ, авторы оценили частоту достижения пПР, а также ВБП у 91 пациентки с ранним и местно-распространенным ТНРМЖ, которым проводилась предоперационная терапия на выбор исследователя по схемам PCarb 4–6 циклов или эпирубицин + паклитаксел 4–6 циклов [29]. В результате, в группе платиносодержащей НАХТ частота пПР была значительно выше по сравнению с группой бесплатинового режима (38,6% и 14,0% соответственно, $P=0,014$). Пятилетняя ВБП составила 77,6% в группе платиносодержащей НАХТ и 56,2% в группе бесплатинового режима. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3, 4 степени были нейтропения и гастроинтестинальная токсичность, без значимого различия по частоте в обеих группах.

В другом исследовании, NeoCART 2022г, также проводилось сравнение эффективности и безопасности антрациклин- и платиносодержащего режимов НАХТ. В протоколе приняло участие 88 пациенток с ТН РМЖ II – III клинической стадии, которым проводилась НАХТ по схеме эпирубицин 90 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 недели – 4 цикла, с последующим введением доцетаксела 100 мг/м² каждые 3 недели – 4 цикла (EC → D) или комбинации доцетаксел 75 мг/м² и карбоплатин AUC 6 каждые 3 недели – 6 циклов (DCb). Первичной конечной точкой являлась оценка частоты пПР, которая в группе EC → D составила 38,6%, а в группе DCb – 61,4%, однако трехлетняя ВБП существенно не отличалась между группами и составила 88,3% в группе EC → D и 90,3% DCb. Частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах за исключением тромбоцитопении всех степеней, развившейся у 20,5% пациенток DCb, в сравнении с 2,3% группы EC → D. Однако частота тромбоцитопении 3 и 4 степени была одинаковой в обеих группах. Несмотря на профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), нейтропения 3 и 4 степени чаще фиксировалась у пациенток, получавших стандартный объем НАХПТ.

Недостатком данного исследования можно отметить несопоставимость используемых режимов терапии, в связи с отсутствием препарата платины в группе контроля, как следствие, существенных отличий относительно токсичности. Отсутствие значимого различия отдаленных результатов лечения может быть связано с небольшим количеством участников исследования. Тем не менее полученные результаты заслуживают внимания и демонстрируют возможность проведения безантрациклинового варианта НАХТ при ТНРМЖ. [30]

В 2021 году в журнале «Clinical Cancer Research» было опубликовано исследование II фазы «NeoSTOP», в котором приняли участие 100 пациенток с ТНРМЖ I

(при $T > 1$ см), II и III клинической стадии. Участники были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1. Первая группа получала НАХТ по схеме PCb 4 цикла, с последующим переходом на dd AC – 4 цикла. Вторая группа получала безантрациклиновый режим: DCb – 6 циклов. Профилактика развития фебрильной нейтропении Г-КСФ проводилась в обеих группах в соответствии с рекомендациями ASCO. На втором этапе все пациентки, завершившие НАХТ, подвергались радикальному хирургическому вмешательству. Проведение послеоперационной лучевой и химиотерапии определялось лечащим врачом. Эффект оценивался по результатам гистологического исследования операционного материала – пПР, RCB. Также проводился анализ отдаленных результатов лечения – ВБП, ОВ. В результате частота пПР составила 54% в обеих группах, частота RCB 0+I была также сопоставимой в обеих группах и достигла 67%. При медиане наблюдения 38 месяцев ВБП и общая выживаемость (ОВ) оказались схожими. Авторами была выявлена зависимость отдаленных результатов лечения от достижения пПР. Независимо от режима терапии у пациенток с пПР, трехлетняя ВБП и ОВ составила 100%, тогда как при наличии резидуальной опухоли отмечалось снижение ВБП и ОВ на 19% и 14% (до 81% и 86%) соответственно. Нежелательные явления 3,4 степени наблюдались чаще в контрольной группе, чем в экспериментальной (73% и 21% соответственно). При этом наиболее значимые различия отмечены в частоте развития гематологической токсичности. В первой группе нейтропения 3,4 степени составила 60%, из которых 19% приходилось на фебрильную нейтропению, тогда как во второй группе – 8%. Анемия 3,4 степени наблюдалась у 46% и 4%, соответственно [31].

В одногрупповом исследовании 2020 г. О. О. Гордевой, И. В. Колядиной, Л. Г. Жуковой и соавт, проводилось изучение эффективности и безопасности режима НАХТ ТНРМЖ, содержащего цисплатин и паклитаксел. В протокол были включены 98 пациенток с ТНРМЖ II–III стадий, которым проводилась НАХТ по схеме: цисплатин 75 мг/м² в день 1 + паклитаксел 80 мг/м² в дни 1, 8, 15, курс каждые 28 дней, до 6 циклов. Частота достижения пПР составила 60,5%. Трехлетняя ВБП составила 68,4%, что меньше по сравнению с данными зарубежных рандомизированных исследований. Большинство рецидивов (92%) реализовывались в срок до 2 лет. Авторами отмечена умеренная гематологическая токсичность: нейтропения 3, 4 степени тяжести составила 4,1%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были периферическая полинейропатия (18,5%) и нефротоксичность (24,5%) [32].

BRCA мутации и дефицит гомологичной рекомбинации при ТН РМЖ

Дефекты в механизмах репарации двухцепочечных разрывов ДНК (дцДНК) возникают в результате герминальных либо соматических мутаций в генах BRCA1/2 и других генах, участвующих в репарации ДНК. В связи с этим, агенты, повреждающие ДНК, такие как препараты

платины и PARP ингибиторы, могут быть эффективны в терапии РМЖ с дефектами генов репарации.

TNT 2014г было одним из первых исследований, в котором отмечалась польза у пациенток с метастатическим ТНРМЖ с мутацией в гене BRCA 1/2 при применении карбоплатина. В протокол было включено 376 пациенток, рандомизированных в 2 группы. Одной группе проводилась ХТ доцетакселом, вторая группа получала карбоплатин. Среди всех пациенток мутация в гене BRCA 1/2 была выявлена у 43. Согласно полученным результатам установлено достоверное увеличение частоты достижения объективного ответа (ЧОО) при применении карбоплатина в сравнении с доцетакселом у пациенток с наличием герминальных мутации в гене BRCA 1/2 (68% по сравнению с 33,3%, $P=0,03$). Ограничением исследования является небольшое количество пациенток с мутацией в гене BRCA 1/2 [33].

В рамках предоперационного лечения добавление карбоплатина к режиму АС → Р позволило привести к увеличению частоты пПР у пациенток с ТНРМЖ без мутаций в генах BRCA с 29% до 59% (на 30%) согласно полученным результатам исследования BrightNess 2018 г. Что касается пациенток с BRCA- ассоциированным ТНРМЖ, частота пПР увеличилась в абсолютном выражении лишь на 9% – с 41% до 50%. [34]. В отношении отдаленных результатов выживаемости – статистически значимых различий ВБП у пациенток с мутацией в гене BRCA и без нее выявлено не было [6].

Исходя из данных приведенных исследований, можно говорить о повышенной чувствительности ТНРМЖ к препаратам платины независимо от наличия мутации в генах BRCA 1/2.

Перспективы развития безантрациклиновых вариантов лечения ТНРМЖ

В ноябре 2023г было опубликовано одногрупповое исследование II фазы NeoРАСТ, в котором, подобно исследованию KEYNOTE 522, авторы оценивали эффективность добавления пембролизумаба в составе периоперационной терапии лечения ТНРМЖ I–III клинической стадии у 115 пациенток, которым проводилось 6 циклов НАХТ по схеме карбоплатин + доцетаксел с иммунотерапией пембролизумабом. Согласно полученным результатам, 58% пациенток достигли пПР, а трехлетняя ВБП составила 86%. Сообщений о значимой и существенной токсичности не было, в связи с чем авторы полагают, что данный режим лекарственной терапии может служить альтернативой антрациклин-содержащей НАХТ. [34]

Однако для более убедительного суждения необходимы дальнейшие исследования предложенной схемы лечения, в связи с отсутствием группы сравнения, а также относительно небольшого числа участников, включенных в анализ.

Заключение

Безусловно, существующее разнообразие подходов к режимам и стратегиям лекарственного лечения свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения НАХТ

при ТНРМЖ. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, можно предположить, что исключение антрациклинов из неоадывантного этапа терапии не приводит к снижению эффективности противоопухолевого лечения. Дальнейшее изучение эффективности добавления ингибиторов контрольных точек иммунного ответа к безантрациклиновым схемам лечения раннего и местно-распространенного ТНРМЖ представляется актуальным, учитывая их потенциальную способность обеспечить контроль над заболеванием, сопоставимый с антрациклин-содержащими режимами.

Список литературы / References

1. Cancer Today [Electronic resource]. URL: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1&populations=900&sexes=2
2. S SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2024 Apr 17. [updated: 2024 Nov 5; cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>. Data source(s): SEER Incidence Data, November 2023 Submission (1975–2021). SEER 22 registries [Electronic resource]. URL: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=623&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&series=9&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion0.
3. Rebecca Dent; Maureen Trudeau; Kathleen I. Pritchard et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2007. Vol. 13, № 15 Pt 1. P. 4429–4434. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/13/15/4429/194334/Triple-Negative-Breast-Cancer-Clinical-Features>
4. Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer | Journal of Clinical Oncology 2008. Vol. 26, № 8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147 [Electronic resource]. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.4147?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
5. Norman Wolmark, Jiping Wang, Eleftherios Mamounas. et al. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 // JNCI Monogr. 2001. Vol. 2001, № 30. P. 96–102. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469. URL: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2001/30/96/936263?login=true>.
6. C. E. Geyer, W. M. Sikov, J. Huober. 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. Elsevier, 2022. Vol. 33, № 4. P. 384–394. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.009. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422000187?via%3Dihub>.
7. Prof Sibylle Loibl MD, Joyce O'Shaughnessy MD, Prof Michael Untch MD. 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. Elsevier, 2018. Vol. 19, № 4. P. 497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045 (18) 30111-6. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204518301116?via%3Dihub>.
8. Hermela Shimelis, Holly LaDuca, Chunling Hu. et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing | JNCI: Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic, 2018. Vol. 110, № 8. P. 855–862. DOI: 10.1093/jnci/djy106. URL: <https://academic.oup.com/jnci/article/110/8/855/5062996?login=false>.
9. Amanda B Spurdle, Fergus J Couch, Michael T Parsons. et al. Refined histopathological predictors of BRCA1 and BRCA2 mutation status: a large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia. Breast Cancer Research, 16, 3419 (2014). DOI: 10.1186/s13058-014-0474-y. URL: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-014-0474-y>.
10. T. Byrski, T. Huzarski, R. Dent. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 2009. Vol. 115, № 2. P. 359–363. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-008-0128-9>.
11. Daniel P. Silver, Andrea L. Richardson, Aron C. Eklund. et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer // J. Clin. Oncol. Walters Kluwer, 2010. Vol. 28, № 7. P. 1145–1153. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.4725?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
12. William M. Sikov, Don S. Dizon, Rochelle Strenger. et al. Frequent Pathologic Complete Responses in Aggressive Stages II to III Breast Cancers With Every-4-Week Carboplatin and Weekly Paclitaxel With or Without Trastuzumab: A Brown University Oncology Group Study | Journal of Clinical Oncology, 2009. Vol. 27, № 28. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.4163?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
13. William M. Sikov, Donald A. Berry, Charles M. Perou. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33, № 1. P. 13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.0572?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.

14. Prof Gunter von Minckwitz MD, Prof Andreas Schneeweiss MD, Prof Sibylle Loibl MD, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial – The Lancet Oncology, 2014. Vol. 15, № 7. P. 747–756. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70160-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70160-3/abstract).
15. Masashi Ando, Hideo Yamauchi, Kenjiro Aogi, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/III breast cancer without HER2 overexpression. Breast Cancer Research and Treatment, 2014. Vol. 145, P. 401–409. DOI: 10.1007/s10549-014-2947-1 URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-014-2947-1>.
16. Eric Hahnen, Ph D, Bianca Lederer, Ph D, Jan Hauke, Ph D, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. 2017. Vol. 3, № 10. P. 1378–1385. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1007. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2643514>.
17. F. Poggio, M. Bruzone, M. Ceppi, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology, 2018. Vol. 29, № 7. P. 1497–1508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127. URL: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)32098-8/fulltext#secst0080](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)32098-8/fulltext#secst0080).
18. F. Poggio, M. Tagliamento, M. Ceppi, et al. Adding a platinum agent to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: the end of the debate // Ann. Oncol. Elsevier, 2022. Vol. 33, № 3. P. 347–349. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.016. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753421048316?via%3Dihub>.
19. Gupta S, Nair NS, Hawaldar RW, et al. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. Presented at: 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6–10, 2022; San Antonio, TX. Abstract GS5-01.
20. P. Schmid, J. Cortés, R.A. Dent, et al. LBA18 Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study // Ann. Oncol. 2023. Vol. 34, P. S1257. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.008. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09237534230041522?via%3Dihub>.
21. Loibl S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. Elsevier, 2024. Vol. 35, № 2. P. 159–182.
22. NSABP Foundation Inc. A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab or Placebo: Clinical trial registration NCT03281954. clinicaltrials.gov, 2024. SABCs2024.
23. Charles E. Geyer, Sibylle Loibl, Priya Rastogi, et al. NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze: A randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with atezolizumab or placebo in patients (pts) with triple-negative breast cancer (TNBC) followed by adjuvant atezolizumab or placebo. // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2019. Vol. 37, № 15. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS605. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS605.
24. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin, 2003. Vol. 97, № 11. DOI: 10.1002/cncr.11407. URL: <https://acs-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11407>.
25. Geoffrey Bostany, BA, Yanjun Chen, MS, Liton Francisco, BA, et al. Cardiac Dysfunction Among Breast Cancer Survivors: Role of Cardiotoxic Therapy and Cardiovascular Risk Factors. Journal of Clinical Oncology, 2025. Vol. 43, № 1. P. 32–45. DOI: 10.1200/JCO.23.01779. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01779>.
26. Stephen Jones Steve, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. Journal of Clinical Oncology, 2009. Vol. 27, № 8. P. 1177–1183. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.4028. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.18.4028?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr-pub%20%20pubmed.
27. Ulrike Nitz, MD, Oleg Gluz, MD, Michael Clemens, MD, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer // J. Clin. Oncol. Walters Kluwer, 2019. Vol. 37, № 10. P. 799–808. DOI: 10.1200/JCO.18.00028. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00028?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr-pub%20%20pubmed.
28. Sofia Re Mason, Melina L Willson, Sam J Egger, et al. Platinum chemotherapy for early triple-negative breast cancer // Breast Edinb. Scotl. 2024. Vol. 75, P. 103712. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103712. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977624000432?via%3Dihub>.
29. Pin Zhang I, Yi Yin, Hongnan Mo, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial // Oncotarget. 2016. Vol. 7, № 37. P. 60647–60656. DOI: 10.18632/oncotarget.10607. URL: <https://www.oncotarget.com/article/10607/text/>.
30. Liulu Zhang, Zhi-Yong Wu, Jie Li, et al. Neoadjuvant docetaxel plus carboplatin vs epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel in triple-negative, early-stage breast cancer (NeoCART): Results from a multicenter, randomized controlled, open-label phase II trial // Int. J. Cancer, 2022. Vol. 150, № 4. P. 654–662. DOI: 10.1002/ijc.33830. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.33830>.
31. Priyanka Sharma; Bruce F. Kimler, Anne O'Dea, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I–III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP) // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2021. Vol. 27, № 4. P. 975–982. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3646. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/4/975/125183/Randomized-Phase-II-Trial-of-Anthracycline-free>.
32. О. О. Гордеева, И. В. Колядина, А. Г. Жукова et al. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PlAtax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Опухоли женской репродуктивной системы, 2020. Vol. 16, № 2. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-neoadyuvantnoy-himioterapii-v-rezhime-platax-u-bolnyh-trizhdy-negativnym-rakom-molochnoy-zhelezy-II-III-viewer>
33. Andrew Tutt, Holly Tovey, Maggie Chon U, Cheang, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature Medicine, 2018. Vol. 24, P. 628–637. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7. URL: https://www.nature.com/articles/s41591-018-0009-7?error=cookies_not_supported&code=012e3d9b-de01-4f5d-ab67-60343f10d4f8.
34. Priyanka Sharma, MD I, Shane R. Stecklein, MD, Ph D, Rachel Yoder, MS, et al. Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant Pembrolizumab and Carboplatin Plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: NeoPACT Phase 2 Clinical Trial // JAMA Oncol. 2024. Vol. 10, № 2. P. 227–235. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5033. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2812294>

Участие авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Author contributions. All authors participated equally in the preparation of this publication, including developing the article concept, obtaining and analyzing the evidence, writing and editing the article, and reviewing and approving the article. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including appropriately investigating and resolving questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Статья поступила / Received 18.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 01.12.2025
Принята в печать / Accepted 03.12.2025

Сведения об авторах

Ратова Евгения Игоревна, аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: ratovaevgenia@yandex.ru. eLibrary SPIN: 5434-0880. Web of Science ResearcherID: MDS-7101-2025. ORCID: 0000-0001-5505-037X
Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей¹. ORCID: 0000-0002-8721-8437X
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей¹. eLibrary SPIN: 2787-5414. AuthorID (Scopus): 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687
Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, генеральный директор¹, директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала¹, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. академика РАН В. П. Харченко². eLibrary SPIN: 1759-8101. AuthorID (Scopus): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Автор для переписки: Ратова Евгения Игоревна. E-mail: ratovaevgenia@yandex.ru

About authors

Ratova Evgeniya I., postgraduate student at Chemotherapy Dept, Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: ratovaevgenia@yandex.ru. eLibrary SPIN: 5434-0880. Web of Science ResearcherID: MDS-7101-2025. ORCID: 0000-0001-5505-037X
Savchina Victoria V., researcher at Chemotherapy Dept, Dept of Drug Treatment of Tumors¹. ORCID: 0000-0002-8721-8437X
Bolotina Larisa V., Dr Med Sci (habil.), head of Chemotherapy Dept, Dept of Drug Treatment of Tumors¹. eLibrary SPIN: 2787-5414. AuthorID (Scopus): 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687
Kaprin Andrey D., Dr Med Sci (habil.), professor, RAS academician, academicien of the Russian Academy of Education, general director¹, director of P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch¹, head of V. P. Kharchenko Dept of Oncology and Roentgenology². eLibrary SPIN: 1759-8101. AuthorID (Scopus): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415

¹ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia
² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Ratova Evgeniya I. E-mail: ratovaevgenia@yandex.ru

Для цитирования: Ратова Е.И., Савчина В.В., Болотина Л.В., Каприн А.Д. Деэскалация системной терапии раннего и местно-распространенного тройного негативного рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2025; (33): 45–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-45-52>

For citation: Ratova E.I., Savchina V.V., Bolotina L.V., Kaprin A.D. De-escalation of systemic therapy for early and locally advanced triple negative breast cancer. Medical alphabet. 2025; (33): 45–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-45-52>

