

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГИГОЛАЕВА ЛАРИСА ПАВЛОВНА

**Роль статуса гена BRCA в выборе
неoadьювантной терапии больных раком
молочной железы**

14.01.12 – онкология

03.01.04 - биохимия

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

П.В. Криворотько

Член-корр. РАН, профессор

Е.Н. Имянитов

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения, принятые в диссертации.....	4
Введение.....	5
Актуальность темы.....	5
Цель исследования.....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость работы.....	8
Методология и методы исследования.....	8
Положения, выносимые на защиту.....	9
Степень достоверности и апробация результатов.....	9
Личный вклад автора.....	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	10
Структура и объём диссертации.....	10
Глава 1. Обзор литературы.....	11
Глава 2. Материал и методы.....	40
2.1. Дизайн исследования.....	40
2.2. Генетический анализ на выявление мутации.....	44
2.3. Клинический эффект неоадьювантной полихимиотерапии...	46
2.4. Патоморфологическая классификация.....	47
2.5. Оценка нежелательных явлений неоадьювантной полихимиотерапии	48
2.6. Статистический анализ данных.....	53
Глава 3. Результаты исследования.....	55
3.1. Общая характеристика выборки пациентов с раком молочной железы.....	55

3.2. Результаты сравнения когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и когорты пациентов раком молочной железы без мутации гена BRCA1.....	59
3.2.1. Особенности опухолевого процесса, проводимой химиотерапии и хирургического лечения.....	59
3.2.2.Размер опухолевого узла по результатам использования визуализирующих методов.....	62
3.2.3.Пролиферативная активность опухоли.....	64
3.3. Оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации.....	67
3.3.1. Динамика размера опухоли.....	69
3.3.2. Клинический эффект.....	78
3.3.3. Степень лечебного патоморфоза.....	80
3.3.4. Риск развития рецидива опухоли.....	81
3.4. Оценка безопасности неoadъювантной химиотерапии у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации	81
Заключение	94
Выводы.....	110
Практические рекомендации.....	111
Список литературы.....	112

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ДИССЕРТАЦИИ

АХТ – адьювантная химиотерапия

ВБП- выживаемость без прогрессирования

мРНК- микросомальная РНК

НРМЖ - наследственный рак молочной железы

НХТ – неoadьювантная химиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ОФЭКТ-КТ- однофотонная эмиссионная компьютерная томография

РМЖ- рак молочной железы

РПЖ- рак предстательной железы

РЯ- рак яичников

ТНРМЖ - трижды-негативный рак молочной железы

ASCO - American Society of Clinical Oncology

BARD1 -BRCA-associated RING-domain protein

BAP1 -BRCA-associated protein

BASC -BRCA1-associated genome surveillance complex

BRCA-[B][R]east [C][A]ncer

BRCAness-BRCA-подобность

ESMO - European Society for Medical Oncology

HER2- Epidermal growth factor receptor

SABCS - Симпозиум рака молочной железы Сан-Антонио

TCGA - The Cancer Genom Atlas

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (PMЖ) является гетерогенным заболеванием, которое генетически делится на подтипы, традиционно определяющиеся как люминальный А и люминальный В, базальноподобный и HER2-обогащенный (HER2-enriched). Молекулярно-генетические исследования на предмет founder-мутаций в генах репарации ДНК позволяют выделить наследственный рак молочной железы, частота встречаемости которого по данным различных авторов составляет от 5 до 10% [3]. Наследственный PMЖ характеризуется наличием мутаций в таких генах предрасположенности к PMЖ, как BRCA1, BRCA2, RAD51, BLM, PTHLN, NRIP1, CHEK2, Nbs1 и др. [28].

К настоящему времени подробно описаны и представлены несколько мутаций в генах, которые отвечают за генетически детерминированный PMЖ и рак яичников. Наиболее известными из них являются BRCA1 и BRCA2 ([B][R]east [C][A]ncer – рак молочной железы) и TP53. Дисфункция генов BRCA1 и BRCA2 приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов [93].

По патоморфологическим характеристикам BRCA1-ассоциированные опухоли чаще, чем спорадические, соответствуют трижды-негативному биологическому подтипу; характеризуются высокой степенью гистологической злокачественности, лимфоцитарной инфильтрацией, высокой частотой спонтанных некрозов [13].

Анализ прогнозирования значений различных иммуногистохимических, молекулярно-биологических особенностей опухоли позволяет оптимизировать системное цитотоксическое лечение.

Высокая вероятность объективного ответа и, как следствие, возможность выполнения органосохраняющей операции у больных

BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированным РМЖ является весьма впечатляющим и важным доводом в проведении полихимиотерапии в неoadьювантном режиме, что позволяет предположить, что мутации в генах репарации ДНК являются важными предикторами ответа на химио- и лучевую терапию. Иначе говоря, молекулярно-генетическое тестирование, а также стратификация в соответствии с принадлежностью к различным биологическим подтипам позволяет индивидуализировать методы терапии РМЖ [128].

Несмотря на то, что объективный ответ у больных трижды-негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) на фоне неoadьювантного лечения выше по сравнению с другими биотипами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты, в целом, хуже [88]. Этот термин носит название «парадокс ТНРМЖ». Но у пациенток с полным патоморфологическим регрессом показатели выживаемости по сравнению с «не-ТНРМЖ» сходные, тогда как выживаемость трижды-негативного типа с «остаточной опухолью» на фоне неoadьювантной полихимиотерапии остается низкой. Подобное явление при трижды-негативном подтипе можно объяснить сохранением химиорезистентных остаточных клеток опухоли в связи с отсутствием на их поверхности «мишеней» для стандартных режимов системной гормоно- и иммунотерапии. На фоне неoadьювантного лечения число полных патоморфологических регрессов коррелирует с показателем общей выживаемости и позволяет адаптировать наиболее эффективные стандартные режимы и использовать новые варианты терапии.

Наиболее частым предиктором ответа на проводимое неадьювантное лечение в ряде современных работ была принадлежность к трижды-негативному подтипу и наличие founder-мутации, без идентификации ее положения в гене BRCA1 [22].

Проведенное исследование позволяет определить стратегию и пути оптимизации лечения, направленного на BRCA-опосредованный путь,

отвечающий как за гибель злокачественной клетки, так и за эффективность лечения.

Цель исследования – оценить эффективность неoadъювантного лечения больных ТНРМЖ, ассоциированным с мутацией в гене BRCA (в частности, BRCA1), по отношению к больным ТНРМЖ без данной мутации.

Задачи исследования

1. Сравнить непосредственные результаты неoadъювантной химиотерапии больных BRCA1 – ассоциированным ТНРМЖ и больных ТНРМЖ, без данной мутации.
2. Сравнить влияние на достижение полного патоморфологического регресса препарата Карбоплатин и препарата Паклитаксел в группе BRCA1 – ассоциированного ТНРМЖ.
3. Сравнить влияние на достижение полного патоморфологического регресса препарата Эрибулин и препарата Паклитаксел в группе больных ТНРМЖ, без данной мутации.
4. Сравнить отдаленные результаты лечения между данными группами больных.
5. Провести анализ безопасности данных режимов неoadъювантной химиотерапии.
6. Провести однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки риска возникновения рецидива РМЖ внутри вышеописанных групп.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ использования различных схем неoadъювантной системной терапии в зависимости от наличия мутаций в генах репарации ДНК.

Оценена эффективность и безопасность использования Эрибулина в комбинации с Карбоплатином в рамках неoadъювантного лечения первичного рака молочной железы.

Для оценки риска возникновения рецидива рака молочной железы без BRCA1-мутации проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса, показавший взаимосвязь достижения полного патоморфологического регресса и варианта назначенной химиотерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ трижды-негативного BRCA1-ассоциированного рака молочной железы и ТНРМЖ без мутации в генах репарации ДНК, в ходе которого доказан более агрессивный характер развития у первого варианта, что делает необходимым поиск новых более эффективных программ лечения для данного типа рака.

Доказанное отсутствие повышения эффективности и широкий профиль токсичности Эрибулина в комбинации с Карбоплатином не дает возможность рекомендовать данный препарат для терапии ТНРМЖ в неоадьювантном режиме.

Дозо-уплотненная интенсивность химиотерапии, проводимой в неоадьювантном режиме, необходима для достижения полного патоморфологического ответа, предиктора, значимо улучшающего показатель безрецидивной выживаемости.

Материалы диссертации используются в лекционном цикле учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методологическая часть исследования включила в себя изучение литературных данных по проблеме мутации в гене репарации ДНК. На основании собранных данных составлен план диссертационного исследования, выдвинуты гипотезы. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты и обоснованы и верифицированы выводы и

практические рекомендации. Из общенаучных экспериментальных методов в работе был использован метод сравнения характеристических параметров BRCA1-ассоциированного РМЖ и РМЖ без BRCA1-мутации, а также эффективности лечения 4-х групп пациенток, получивших различные режимы поли- и монокимиотерапии. Специальным методом научного познания стал регрессионный анализ Кокса (модель пропорциональных рисков Кокса), результатом использования которого явилась модель предикторов риска возникновения рецидива ТНРМЖ без BRCA1-мутации. В многофакторном анализе все предикторы включались в модель методом форсированного ввода.

Положения, выносимые на защиту

1. В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНРМЖ после неoadьювантной химиотерапии препаратами Карбоплатин/Паклитаксел частота V степени патоморфоза по Miller-Payne составила 57%. В группе пациентов ТНРМЖ без данной мутации после неoadьювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин/Паклитаксел и Карбоплатин частота V степени патоморфоза по Miller-Payne составила 46%.
2. В группе с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы частота достижения V степени патоморфоза по Miller-Payne у пациентов после неoadьювантной химиотерапии препаратом Карбоплатин была больше, чем у пациентов после неoadьювантной химиотерапии препаратом Паклитаксел.
3. В группе пациентов без мутации гена BRCA1 частота достижения лечебного патоморфоза V степени по Miller-Payne была существенно ниже. Различия между группой пациентов после неoadьювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин и группой пациентов после неoadьювантной химиотерапии препаратами Паклитаксел и Карбоплатин были статистически незначимыми.

4. В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНРМЖ частота возникновения рецидивов составила 4 %. В группе пациентов ТНРМЖ без данной мутации частота возникновения рецидивов составила 15%.
5. У пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНРМЖ токсичность после 4-х курсов НХТ по схеме FAC была высокой; существенной разницы между монотерапией Карбоплатином и Паклитакселом в отношении риска нежелательных явлений выявлено не было. В когорте пациентов с ТНРМЖ без мутации гена BRCA1 химиотерапия Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином была статистически значимо безопаснее, чем химиотерапия Эрибулином в сочетании с Карбоплатином .
6. В результате однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса было установлено статистически значимое влияние на вероятность возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1 двух факторов: более высокий риск рецидива при использовании Эрибулина с Карбоплатином по сравнению с использованием Паклитаксела с Карбоплатином и более низкий риск рецидива в случае достижения патоморфоза V степени по Miller-Payne по сравнению с достижением I-IV степеней патоморфоза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных выводов обусловлена соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа данных.

По теме диссертации опубликовано 18 научных печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты доложены на международных конференциях: St.Gallen International Breast Cancer Conference 2019, 4th ESO-ESMO Breast Cancer in Young Women International

Conference (BCY4), V Петербургский международный онкологический форум "Белые ночи - 2019".

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса в получении исходного материала, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», 03.01.04 – «биохимия»

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, включающего 133 наименований. Общий объем диссертации 124 страницы, включая 27 таблиц и 19 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Во всем мире заболеваемость раком молочной железы возрастает, и темпы роста у молодых женщин выше, чем у пожилых. В 2018 году зарегистрировано 1,7 миллионов женщин с диагнозом «рак молочной железы», из них более 520 тысяч умерли.

Распространенность патологии высока практически во всех развитых странах. Максимальные значения уже официализированы в Австралии и Швейцарии, минимальные – в Китае и Японии (табл. 1). Россия в этом списке занимает промежуточное положение: в РФ регистрируется около 70 тысяч новых случаев РМЖ в год и, примерно, 20 тысяч из них заканчиваются летальным исходом.

Таблица 1. Заболеваемость РМЖ в различных странах
(на 100 тысяч женщин)

Страна	Заболеваемость
Австралия	101
Гавайские острова	101
Швейцария	97
США	92
Израиль	87
Россия	46
Япония	28
Китай	27

Доля РМЖ в России составляет 23% (табл. 2).

Таблица 2. Доля рака молочных желез в общей структуре злокачественных заболеваний

Страна	%
Северная Америка	30
Западная Европа	30
Австралия	30
Россия	23
Словения	23
Венгрия	23
Румыния	23
Польша	21
Чехия	21
Словакия	20
Белоруссия	17

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, которое генетически делится на подтипы, традиционно определяющиеся как люминальный А и люминальный В, базальноподобный и HER2-обогащенный (HER2-enriched) (табл. 3). Клиническая картина также зависит от молекулярного подтипа и варьирует от индолентного течения при люминальном А подтипе до высокоагрессивного при базальноподобном и HER2-обогащенном (табл. 3).

Таблица 3. Молекулярные подтипы рака молочной железы

Подтип	Молекулярная характеристика	Морфологическая характеристика	Биология рака
Люминальный А	- экспрессия люминальных цитокератинов; - сходство с нормальными эпителиальными клетками	ER + Low grade	- индолентное течение; - чувствительность к гормонотерапии
Люминальный В	Характеристики, подобные люминальному А подтипу	ER + (но экспрессия ниже) Low grade	- более агрессивное течение; - меньшая чувствительность к гормонотерапии
Базальноподобный	- без экспрессии ER,PR и HER-2; - экспрессия базальных цитокератинов; - BRCA дисфункция; - генетическая нестабильность	Трижды негативный (ER -, PR -, HER-2 -) High grade	- агрессивное течение; химиочувствительность
HER-2-обогащенный	- амплификация HER-2 гена; - гиперэкспрессия HER-2 рецепторов	HER-2 + High grade	- агрессивное течение; - химиочувствительность; - чувствительность к анти-HER-2 лечению

Молекулярно-генетические исследования на предмет founder-мутаций в генах репарации ДНК позволяют выделить наследственный рак молочной железы (НРМЖ), частота встречаемости которого по данным различных авторов составляет от 5 до 10%. Наследственный РМЖ характеризуется наличием мутаций в таких генах предрасположенности к РМЖ, как BRCA1, BRCA2, RAD51, BLM, PTHLH, NRIP1, CHEK2, Nbs1 и др.

К настоящему времени подробно описаны и представлены несколько мутаций в генах, которые отвечают за генетически детерминированный РМЖ и рак яичников. Наиболее известными из них являются BRCA1 и BRCA2 ([B][R]east [C][A]ncer – рак молочной железы) и TP53. Дисфункция генов BRCA1 и BRCA2 приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов. Крайне важно, что риск развития заболевания в молодом возрасте у носителей мутаций приблизительно в 10 раз превышает общий риск в популяции, что и объясняет высокую частоту наследственного РМЖ до 50 лет.

Развитие РМЖ, его диагностика, лечение и профилактика у носителей мутаций BRCA1 или BRCA2 имеют ряд особенностей по сравнению со спорадическим РМЖ (СРМЖ).

По патоморфологическим характеристикам BRCA1-ассоциированные опухоли чаще, чем спорадические, соответствуют трижды-негативному биологическому подтипу, характеризуются высокой степенью гистологической злокачественности, лимфоцитарной инфильтрацией, высокой частотой спонтанных некрозов; в 2-3 раза чаще среди них встречается медуллярный рак [70].

Было высказано предположение, что ТНРМЖ фенотипически и генетически похож на семейный BRCA1-ассоциированный РМЖ, так называемый "BRCAness" [124].

По статистике более, чем 75% опухолей, возникающих у BRCA1-мутированных носителей, являются трижды-негативными и/или имеют базальноподобный фенотип [125].

Несмотря на то, что объективный ответ на фоне неoadъювантного лечения среди больных ТНРМЖ выше по сравнению с другими биотипами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты, в целом, хуже. Этот термин носит название «парадокс ТНРМЖ». Но у больных с полным

патоморфологическим регрессом показатели выживаемости по сравнению с «не-ТНPMЖ» сходные, тогда как выживаемость трижды-негативного типа с «остаточной опухолью» на фоне неoadьювантной полихимиотерапии остается низкой. Подобное явление при трижды-негативном подтипе можно объяснить сохранением химиорезистентных остаточных клеток опухоли, в связи с отсутствием на их поверхности «мишеней» для стандартных режимов системной гормоно- и иммунотерапии (>60%) [131].

На фоне неoadьювантной терапии число полных патоморфологических регрессов коррелирует с общей выживаемостью и позволяет адаптировать наиболее эффективные стандартные режимы и использовать новые варианты терапии.

Статус гена BRCA1, в настоящее время можно рассматривать одним из основных критериев, определяющих чувствительность к антрациклин-содержащим схемам, цисплатину и ингибиторам PARP. Тем не менее, количество обследованных пациентов на сегодняшний день не позволяет четко определить стратегию лечения больных с мутацией в генах BRCA1 и BRCA2. Метод количественного определения белка BRCA1 и ретроспективный дизайн ограничивают интерпретацию результатов исследований, направленных на определение роли гена BRCA1 в качестве специфического предиктора при выборе системной терапии. Таким образом, в проспективных работах необходимо оценивать уровень белка и мРНК гена BRCA1. Более того, необходимо выявить корреляцию между различными мутациями (BRCA15382insC, BRCA1185delAG, BRCA14153delC, CHEK2, BLM) у больных НPMЖ и непосредственными результатами ответа на системную химиотерапию. Наконец, возможно, что использование высокодозной монотерапии, а не сочетания в схемах различных препаратов химиотерапии, позволит выявить корреляцию между наличием мутаций в генах BRCA, CHEK2, BLM и ответом на проводимое противоопухолевое лечение. С помощью этих подходов, можно определить, является ли мутация

в генах-супрессорах предикторным маркером индивидуализированного подбора терапии.

Проведенное исследование позволит определить стратегию и пути оптимизации лечения, направленного на BRCA-опосредованный путь, отвечающий как за гибель злокачественной клетки, так и за эффективность лечения.

Наиболее частым предиктором ответа на проводимое неадьювантное лечение в ряде современных работ была принадлежность к трижды-негативному подтипу и наличие founder-мутации, без идентификации ее положения в гене BRCA1.

Несомненно, герминальные мутации являются суррогатным маркером ответа на химиотерапию, однако, какая именно мутация (положение ее в пределах одного гена или синергизм нескольких низко- или среднепенетрантных генетических дефектов) определяет те или иные клинические особенности опухоли, на сегодняшний день не известно.

Анализ прогнозирования значений различных иммуногистохимических, молекулярно-биологических особенностей опухоли позволит оптимизировать системное цитотоксическое лечение. Высокая вероятность объективного ответа и, как следствие, возможность выполнения органосохраняющей операции у больных BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированным РМЖ является весьма впечатляющим и важным доводом в проведении химиотерапии в неадьювантном режиме, что позволяет предположить, что мутации в генах репарации ДНК являются важными предикторами ответа на антрациклин-содержащие схемы и лучевую терапию. Иначе говоря, молекулярно-генетическое тестирование, а также стратификации пациентов с ТНРМЖ в зависимости от наличия BRCA1-мутации позволит индивидуализировать методы терапии РМЖ.

Так, отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER-2 являются предсказывающими и прогностическими факторами как

непосредственной эффективности, так и отдаленных результатов лечения, а наличие founder-мутации, безотносительно биологического подтипа РМЖ, является, к примеру, мишенью для таргетной терапии ингибиторами PARP и химиотерапии антрациклин-содержащими схемами. Исследование может служить основанием для скрининга наиболее часто встречающейся в популяции мутации BRCA15382insC, а также CHEK2 и BLM в соответствии с биологическими подтипами (трижды-негативным и люминальным А). Учет стадии, возраста, биологического подтипа и молекулярно-генетических особенностей опухоли позволит осуществить переход от эмпирическому к более целенаправленному лечению РМЖ.

На сегодняшний день нет стандартов относительно наиболее эффективного химиотерапевтического режима у больных РМЖ с герминальными мутациями. Проведение системной цитотоксической системной терапии в неoadъювантном режиме характеризуется высокой частотой объективных клинических ответов опухолей с BRCA1, BRCA2-мутациями. Эффективность лечения коррелирует с нарушением механизмов, связанных с дисфункцией в генах репарации ДНК и повышением чувствительности к алкилирующим агентам и лучевой терапии [106].

Разрывы двухцепочечной ДНК, вызванные такими агентами, как соли платины, считаются наиболее уязвимой формой повреждения ДНК, восстанавливающихся путем гомологичной рекомбинации – безошибочного процесса, и негомологичного конечного присоединения, что склонно к ошибкам. BRCA1 и BRCA2 участвуют непосредственно в гомологичных рекомбинациях двухцепочечной ДНК [105].

Однако для пациентов с ТНРМЖ показатели выживаемости не достигли аналогичных результатов. Исход у пациентов с этим заболеванием значительно улучшился при добавлении в программу лечения адъювантной химиотерапии, которая снижает риск смерти примерно на 50%, однако, при включении дополнительных системных методов прогресса в показателях

выживаемости достигнуто не было [73]. Следовательно, пациенты с ТНРМЖ в настоящее время являются подгруппой с худшим прогнозом [74]. Так называемый ТНРМЖ включает с генетической точки зрения различные молекулярные подтипы. В.Д. Lehmann и соавт. (2011) (табл. 4), анализируя профили экспрессии генов из 21 набора данных рака молочной железы, идентифицировали шесть различных подтипов ТНРМЖ, демонстрируя уникальные образцы экспрессии генов, включая два базальноподобных (BL1 и BL2), иммуномодулирующие, мезенхимальные (М), мезенхимальные стволовые клетки (MSL) и подтип люминального андрогенового рецептора (LAR).

Таблица 4. Молекулярный профиль трижды негативного РМЖ

Молекулярные подтипы	Типы	Молекулярный профиль
Базальноподобный	Тип 1	ДНК поломки и клеточная пролиферация
	Тип 2	Высокая экспрессия TP63, EGFR и MET
Мезенхимальный	Мезенхимальноподобный	EMT, Wnt, TGFβ, IGF1FR, Notch, клеточная пролиферация
	Мезенхимальный STEM-like подтип	EMT, Wnt, TGFβ, MAPK, Rac, PI3K, PDGF
Подтип люминального андрогенового рецептора	Тип 1	Экспрессия андрогеновых рецепторов, FOXa1, ERBB4, люминальный A (ER -)
	Тип 2	Экспрессия андрогеновых рецепторов, люминальный B (ER -)

До того, как молекулярное профилирование подтвердило важную гетерогенность в биологии ТНРМЖ, клинические данные уже указывали на существование различных ответов на лечение и отдаленные результаты.

У некоторых пациенток отмечается хороший ответ на неоадьювантную химиотерапию, возможен полный патоморфологический регресс опухоли. У других больных опухоль не реагирует на предоперационное цитостатическое лечение, нередко возникают прогрессирование и ранние после операции рецидивы. К сожалению, прогностических факторов, которые позволяют

идентифицировать пациентов, которые достигнут полного патоморфоза, в настоящее время не существует.

Исследовательская сеть Атласа генома рака (TCGA - The Cancer Genom Atlas) использовала следующие шесть методов анализа первичного РМЖ: массивы копий генома ДНК, метилирование ДНК, секвенирование экзома, массивы мессенджеров-РНК, секвенирование микроРНК и массивы белков с обращенной фазой. Оказалось, что только в трех генах чаще на 10% происходят соматические мутации (это касается всех подтипов РМЖ): TP53, PIK3CA и GATA3 [88].

Но для некоторых подтипов РМЖ существуют и специфичные мутации. Так, при базальноподобном РМЖ наиболее частыми были потеря TP53, RB1, BRCA1 и PIK3CA. 23. Известные драйверы, такие как P53, PIK3CA и PTEN, имеют самые высокие клональные частоты, но во время диагностики их клональность может быть низка, в то время как другие драйверы имеют более обширную эволюцию клона, иллюстрирующую дальнейшую важную гетерогенность ТНРМЖ.

BRCA

BRCA1 и BRCA2 являются высокопенетрантными генами предрасположенности к РМЖ, в то время как мутации генов CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 обуславливают средний риск возникновения РМЖ. Молекулярно-генетические исследования позволили выявить другие варианты, часто ассоциированные с низкопенетрантной предрасположенностью к РМЖ. Но 60-70% случаев генетической предрасположенности к РМЖ остаются необъясненными. Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют ядерные белки, участвующие в регуляции репарации повреждений ДНК и размножения клеток. В интактном состоянии гены BRCA выступают в качестве супрессора опухоли и обеспечивают целостность генома. Дисфункция генов BRCA1 и BRCA2 приводит к

хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов. Кроме того, белковый продукт гена BRCA1 репрессирует транскрипционную функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстроген-зависимых органов, в частности, при половом созревании и беременности.

Риск развития РМЖ в течение жизни у женщин с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 высок и составляет 67–87%. Встречаемость мутации генов BRCA составляет от 1/800 до 1/1000, причем у 85% больных диагноз «наследственный РМЖ» выставляется в возрасте до 70 лет. На сегодняшний день насчитывается более тысячи различных мутаций генов BRCA1 и BRCA2, связанных с повышением риска развития РМЖ, рака яичников, рака предстательной железы (РПЖ), кишки, гортани, кожи, шейки матки и эндометрия. Мутации в гене BRCA1 в 45% случаев являются причиной возникновения только РМЖ и в 90% случаев ответственны за развитие синдрома «РМЖ+РЯ» (breast – ovarian syndrome). Риск развития рака во второй молочной железе у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ на протяжении жизни составляет 40–60%, тогда как РЯ – 15–45%. Повреждения гена BRCA1 также увеличивают риск развития рака шейки и тела матки, рака поджелудочной железы и толстой кишки. Мутации в гене BRCA2 (13q12.3) ответственны за 35% случаев наследственного РМЖ, в 28% случаев – РЯ, они ассоциированы с РМЖ у мужчин с частотой развития 6–7%, а также синдромом «РМЖ+РЯ», раком желудка, желчного пузыря, меланомой, раком предстательной и поджелудочной железы. Мутация в соматической клетке при спорадическом РМЖ не способна самостоятельно привести к развитию опухоли без соответствующих факторов риска: ранний возраст наступления менархе, первые поздние роды, наличие в анамнезе 2-х и более аборт, непродолжительная лактация или ее отсутствие. НРМЖ обусловлен непосредственно наличием мутацией в генах–супрессорах, в связи с чем роль

факторов риска при данной форме незначительна. Распространенность мутации BRCA1 и BRCA2 в соматической клетке существенно варьирует в зависимости от этнической группы и в соответствии с географическим местоположением.

Мутации, характерные для определенных сообществ и founder-мутации, описанные в популяции евреев Ашкенази, встречаются с разной частотой в странах южной и восточной Европы, США, Канаде. Удельный вес мутаций BRCA1 и BRCA2 среди больных РМЖ и РЯ без учета семейного онкологического анамнеза по данным заболеваниям низкий и составляет от 1 до 7% для BRCA1 и до 3% для BRCA2. Основываясь на обобщенных данных, представленных на ESMO (2010), риск развития РМЖ у носителей мутации BRCA1 к возрасту 70 лет составил 65%, риск РЯ – 39%, тогда как среди носителей мутации BRCA2 – 45% и 11%, соответственно.

При наследственном РМЖ и РЯ мутации генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN выявляются примерно в 40-75% случаев. Относительный риск РМЖ у мужчин возрастает при наличии герминальных мутаций, особенно мутации BRCA2 (6%). В табл. 5 представлена пенетрантность генов предрасположенности к РМЖ.

Таблица 5. Гены предрасположенности к раку молочной железы

Пенетрантность	Риск	Гены
Высокопенетрантные	в 5 – 20 раз	BRCA1\BRCA2\RAD51, TP53, STK11\LKB1, PTEN
Среднепенетрантные	в 1,5 – 5 раза	CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM
Низкопенетрантные	в 0,7 – 1.5 раза	FGFR2, TOX3, MAP3K11, CAMK1D, SNRPB, COX11, LSP1, MERIT40, ESR1, ANKLE1

Кроме того, у носителей мутации BRCA2 отмечается повышение риска РПЖ, особенно, у лиц старше 65 лет. С мутациями BRCA1 и BRCA2 ассоциировано повышение риска возникновения рака поджелудочной железы (до 2%), желудка, а также злокачественных опухолей головы и шеи.

Ген BRCA1 был картирован в 1990 году в локусе хромосомы 17q21 и представлен 22 кодирующими и 2 некодирующими экзонами, соединенными интронами от 0,4 до 9,2 тысяч пар нуклеотидов. BRCA1 занимает 100 Кб геномной ДНК, он ответственен за синтез белка, состоящего из 1863 аминокислот. Кодирующая последовательность в гене распределена неравномерно: наиболее крупный 11-й экзон кодирует 60% пептидной цепи и отвечает за взаимодействие с белком RAD 51, также ответственного за репарацию ДНК.

В 1996 году был выделен второй ген, также ответственный за высокий риск РМЖ – BRCA2, локализованный в районе хромосомы 13q12. Данный ген состоит из 26 кодирующих и 1 некодирующего экзона и 26 интронов. Мутация BRCA26174delT, связанная с делецией нуклеотида тимина, является одной из наиболее распространенных при НРМЖ.

Тем не менее, увеличивают риск возникновения РМЖ далеко не все аллельные полиморфизмы BRCA1, к одному из высокопенетрантных относится мутация домена BRCT и RING-finger. В составе белка идентифицировано несколько доменов связывания RING-finger, локализованного на N-конце пептида и необходимого для белок-белковых взаимодействий, включая связь с белком BARD1 (BRCA-associated RING-domain protein) и убиквитиновой гидролазой BAP1 (BRCA-associated protein). На C-конце локализован домен BRCT, ответственный за активацию транскрипции и напрямую воздействующий с полимеразой II; мутация в домене BRCT приводит к синтезу мутантного белка, не способного активировать транскрипцию.

Продукт синтеза гена BRCA1 участвует в репарации двухцепочечных разрывов ДНК, а также контролирует стабильность генома в целом за счет участия в экспрессии комплекса белков, названного BASC (BRCA1-associated genome surveillance complex). При снижении экспрессии гена BRCA1 наблюдается высокая частота анеуплоидий, амплификаций и хромосомных

аномалий, на фоне которых снижается резистентность к мутационным генотоксическим агентам. Гены путем взаимодействия с белками хроматина 21 и транскрипционными факторами регулируют транскрипцию и отвечают за деление клетки. Более того, имеются данные о супрессорной функции генов BASC в метастатической и инвазивной клеточной активности не только BRCA-ассоциированного, но и спорадического РМЖ. Более новые функции генов обнаружены в ходе молекулярного анализа группой американских ученых, а именно, идентифицирована роль BRCA в антиоксидантной цитопротекции посредством активации некоторых генов, кодирующих такие ферменты как глутатион-S-трансферазу и оксид-редуктазу. Непосредственным механизмом регуляции цитопротективного эффекта является запуск генома BRCA ядерного белка Nrf2, который регулирует синтез антиоксидантных генов. Кроме того, при оксидантном кризе *in vitro*, BRCA1 стабилизирует внутриклеточный статус глутатиона, увеличивая соотношение его восстановленной и окисленной форм.

Другая функция BRCA1 заключается в непосредственном участии в экспрессии эстроген-стимулирующих генов за счет прямого связывания с эстрогеном и эстрогеновым рецептором. Как следствие, при отсутствии мутаций в гене наследственного РМЖ концентрация первых сохраняется в пределах нормы, что клинически проявляется контролируемой пролиферацией эпителия протоков молочной железы [124]. Известно, что рецепторы эстрогенов имеют 2 домена AF1 и AF2, активность первого является стабильной и не зависит от уровня эстрогенов, тогда как активность домена AF2, располагающийся на С-конце гена (связывающийся с рецептором) определяется уровнем эстрогенов. В норме BRCA1 ингибирует активность AF2 в эстрогеновых рецепторах как в эстроге-нзависимых, так и «гормононегативных» опухолях напрямую и с помощью белка p300. Аналогичный механизм действия BRCA1 вне зависимости от уровня андрогеновых рецепторов отмечен при РПЖ.

Мутация BRCA1 и "BRCAness"

Многие наружные или внутренние агенты, такие как ультрафиолетовый свет, ионизирующее излучение, химические вещества или продукты нормального клеточного метаболизма, включая окисление и гидролиз, влияют на двухцепочечную ДНК. Механизмы репарации ДНК важны для поддержания стабильности и целостности генома и включают в себя восстановление нуклеотидов и оснований, гомологичную рекомбинацию, концевое соединение, восстановление несоответствия и метаболизм теломер. Унаследованные дефекты в одном из этих важных генов могут приводить к раку, как это наблюдается при синдроме BRCA1/2. Механизмы восстановления ДНК классифицируются как восстановление одно- или двухцепочечного повреждения. BRCA1 и BRCA2 являются важными белками в процессе гомологичной рекомбинации, когда повреждение приводит к разрыву в обеих цепях ДНК. Белки также участвуют в других фундаментальных клеточных процессах, таких как контроль клеточного цикла [121].

РМЖ у носителей BRCA1 - мутаций чаще всего проявляется фенотипически в виде трижды-негативного подтипа. Из-за сходства между спорадическим ТНPMЖ и семейным раком BRCA1 была разработана концепция BRCAness [124]. При спорадических раках BRCA1 инактивируется эпигенетическим механизмом – абберантным метилированием цитозиновых остатков в CpG-динуклеотидах. Абберантное метилирование промотора BRCA1 находится в 11-14% спорадического [129]. Напротив, у опухолей BRCA2 отсутствует явный патологический фенотип.

Знание дефектов механизма восстановления ДНК приводит к некоторым конкретным подходам в лечении ТНPMЖ. Эти опухоли обладают потенциально более высокой чувствительностью к агентам, разрушающим

ДНК, таким как соли платины. Концепция «синтетической летальности» также тестируется в клинике с разработкой лекарств (ингибиторов поли-ADP-рибозной полимеразы [PARP]), которые нацелены на одноцепочечную репарацию ДНК, когда гомологичная рекомбинация дефектна в BRCA-мутантных опухолях или в BRCAness [83].

V.D. Lehmann и соавт. (2011) проанализировали профили экспрессии генов в 587 ТНPMЖ и идентифицировали шесть различных подтипов: BL1, BL2, IM, M, MSL и LAR. BL-опухоли характеризуются высокой частотой хромосомных перегруппировок, геномной нестабильностью и мутациями BRCA1 или BRCA2. Более свежие данные, представленные на симпозиуме рака молочной железы Сан-Антонио (SABCS) в 2016 г., подтвердили, что опухоли BL1, вероятно, достигнут более быстрой скорости достижения полного патоморфологического ответа по сравнению с другими подтипами ТНPMЖ (38% против 20%, $p = 0,015$) [30]. Как M, так и MSL обогащены путями, связанными с EMT (эпителиально-мезенхимный переход) и подвижностью клеток. Этот подтип PMЖ часто представляет PI3KCA-активирующие мутации. Согласно геномной экспрессии, мезенхимальные опухолевые клетки отображали ответы на дазатиниб (ингибитор *abl/src*) и ингибитор PI3K/mTOR. Подтипные клетки LAR экспрессируют рецепторы андрогенов с чувствительностью к антагонисту AR, таким как бикалутамид. Наконец, опухоли IM обогащены генами, вовлеченными в процессы иммунных клеток, и могут считаться более перспективными подтипами для иммунотерапии. Существенная разница в выживаемости без рецидива (relapse-free survival – RFS) была обнаружена среди молекулярных подтипов. В частности, опухоли LAR показывают снижение RFS по сравнению с подтипами BL1, IM и MSL (HR = 2,9, 3,2 и 10,5 соответственно, $p < 0,05$).

Что касается химиотерапии, линии опухолевых клеток, лишенные функциональных BRCA1 или 2, имеют повышенную чувствительность к

сшивающим агентам ДНК, таким как платина, и к агентам химиотерапии, разрушающим ДНК, таким как антрациклин [50].

В двух клинических исследованиях, проведенных у пациентов с ТНРМЖ, получавших неoadъювантно монотерапию цисплатином, частота полных патоморфологических ответов у женщин с мутацией BRCA 1 составляла 100% и 83% соответственно [132].

Кроме того, между BRCA1-мутированными и BRCA1-диким типом гена у женщин, получавших антрациклиновые и таксановые режимы, была обнаружена значительная разница в частотах ответов (57,1% против 29%, $p < 0,001$). С другой стороны, Nahnen et al., 2017, показали отрицательную корреляцию между мутацией в гене BRCA1 и чувствительностью таксанов из-за потери проапоптотического пути, активированного в ответ на вызванное таксанами повреждение ДНК.

Повышенная чувствительность к разрыву ДНК двухцепочечных агентов подтверждена в BRCA-мутированных опухолях, которые имеют гомологичную рекомбинационную недостаточность (HRD), сходную с мутантными BRCA. В крупном исследовании Wang et al., 2015, изучили частоту наследственных мутаций BRCA1/2 в китайской популяции. В целом, наследственная мутация BRCA1 была обнаружена в 7.1% наблюдений (68/956), BRCA2 - у 2.3% (22/953) пациентов, а среди больных РМЖ в возрасте до 50 лет доля BRCA1 и BRCA2 мутаций составила 10.5% и 3.0% соответственно.

BRCA1 является важным геном-супрессором опухолей, который играет решающую роль в репарации ДНК. Его недостаток наблюдается у 5% всех пациентов, больных раком молочной железы.

Базальноподобные опухоли молочной железы связаны с «BRCAness», который характеризуется большим опухолевым распространением, наличием лимфоцитарного инфильтрата, отрицательной реакцией ER и HER2, мутациями TP53, усилением c-myc и множественными аномалиями

хромосом. Опубликован ретроспективный анализ 6903 пациентов, в том числе включивший данные о 102 женщинах с мутацией гена BRCA1 (Byrski, 2010). Наибольшая частота полных ответов была зарегистрирована у пациентов, которые получали неоадьювантную терапию цисплатином: 24% носителей мутаций BRCA1 имели полный патоморфоз, в подгруппе, которая получала цисплатин, наблюдалась значительно более высокая частота (83%) полных ответов.

Экспериментальная группа 1 из исследования I-SPY 2 показала высокую частоту полных патоморфологических ответов у пациентов с ТНPMЖ, если стандартный режим (паклитаксел/антрациклин–циклофосфамид) был объединен с карбоплатином и ингибитором PARP велипарибом. В настоящее время проводится подтверждающее испытание клинической фазы III.

GeparSixto и CALGB 4060353 показали увеличение показателей полных патоморфозов после введения карбоплатина, при этом увеличивалась и токсичность лечения (табл. 6). Частота гематологической токсичности 3-4 степени почти удвоилась. Данные о поздней токсичности отсутствуют, поскольку средний период наблюдения составил всего 3 года.

В настоящее время соединения платины не являются стандартом лечения раннего ТНPMЖ, однако, их эффективность несомненна, и включение препаратов платины в схемы терапии необходимо у женщин с высоким риском рецидива. Некоторые рекомендуют использовать карбоплатин только для пациентов с известными мутациями BRCA, но имеющиеся данные противоречивы, о чем свидетельствует исследование GeparSixto, которое показало лучшие результаты при использовании карбоплатина у пациентов с ТНPMЖ без ассоциации с мутацией гена BRCA.

Интересно, что исследование GeparQuinto показало статистически более высокий показатель достижения полной ремиссии после использования классического последовательного режима антрациклин–

таксаны и тенденцию к увеличению выживаемости без заболевания (отношение рисков 0,64, P = 0,06) в подгруппе пациентов с мутациями BRCA (82 из 471 пациента).

Таблица 6. Фаза II клинических исследований терапии РМЖ карбоплатином в неоадьювантном режиме

II фаза	Число больных	Стандартная ХТ	Стандартная ХТ + карбоплатин	Токсичность
GeparSixto Еженедельно паклитаксел+липосомальный доксорубицин x 18 нед + бевацизумаб каждые 3 нед x 6 циклов ± еженедельно карбоплатин AUC2 x 18 нед	315	pCR: 36,9% (ypT0N0) EFS: 76,1%	pCR: 53,2% (ypT0N0) EFS: 85,8%	Чаще после режима с карбоплатином (AUC2); Редукция дозы до AUC1,5 снижает гематотоксичность до 70%, негематологические осложнения с 78% до 59%
CALGB 4060353 Еженедельно паклитаксел x 12 нед ± карбоплатин AUC6 каждые 3 нед x 4 цикла Антрациклины-циклофосфамид x 4 цикла	443	pCR: 41% (ypT0TisN0) EFS: 71,6%	pCR: 54% (ypT0TisN0) EFS: 76,5%	Чаще после режима с карбоплатином
GEICAM/2006-03 Эпирубицин-циклофосфамид каждые 3 нед x 4 цикла доцетаксел каждые 3 нед x 4 цикла ± карбоплатин AUC6 каждые 3 нед x 4 цикла	94	pCR: 35% (ypT0N0)	pCR: 30% (ypT0N0)	Нет различий в гематотоксичности 3-4 ст.
I-SPY (I) Еженедельно паклитаксел x 12 нед Доксорубицин-циклофосфамид x 4 цикла ± велипариб и карбоплатин	62	pCR: 26% (ypT0N0)	pCR: 52% (ypT0N0)	Чаще после режима с карбоплатином (26,4% против 4,5%)
Паклитаксел + карбоплатин против Паклитаксел + эпирубицин Паклитаксел-карбоплатин AUC5 каждые 3 нед x 4-6 циклов Эпирубицин-паклитаксел каждые 3 нед x 4-6 циклов	91	pCR: 14% (ypT0TisN0) RFS: 52,8%	pCR: 38,6% (ypT0TisN0) KFS: 71,1%	Нет различий в гематотоксичности 3-4 ст.

Трижды-негативный рак молочной железы

Термин «трижды-негативный рак молочной железы» представляет собой патоморфологическое определение, основанное на отсутствии экспрессии белка трех наиболее частых таргетных биомаркеров, используемых в лечении рака молочной железы: ER, PR и HER2. Определение ТНPMЖ изменялось на протяжении десятилетий, а именно вокруг определения степени ER и/или PR-позитивности (т.е. 1-10% по сравнению с $> 1\%$ при иммуногистохимическом исследовании). Совсем недавно, ER/PR-позитивность определена как большее или равная 1% согласно руководству ASCO (Американского общества клинической онкологии). Эндокринотерапия, как правило, рассматривается, но обычно не рекомендуется для пациентов с экспрессией ER и/или PR, равной 1-10% или 1% для всех стадий рака молочной железы. HER2-экспрессия также считается позитивной при экспрессии белка 3+, и/или при амплификации гена HER2/Neu большей или равной 2,0 с помощью флуоресценции in-situ гибридизации (FISH). Таким образом, патоморфологическое иммуногистохимическое определение ТНPMЖ в настоящее время основывается на полном отсутствии экспрессии ER и/или PR (0) и HER2-негативности (0-1+) при иммуногистохимическом исследовании 0-1 + или отсутствии амплификации гена (FISH < 2.0). Этот универсальный критерий был включен в дизайн клинических испытаний ТНPMЖ. Такой подход поможет интерпретировать результаты отдельных клинических исследований в контексте других, поскольку биология рака молочной железы, экспрессирующего рецепторы гормонов на уровне 1-10%, отличается от других без их экспрессии.

В течение последних 10 лет ТНPMЖ также был признан гетерогенным заболеванием. Несколько исследований пытались разделить ТНPMЖ с использованием иммуногистохимического анализа, экспрессии генов и секвенирования. Пожалуй, наиболее изученным подтипом ТНPMЖ по

экспрессии генов является базально - подобный подтип. Он составляет 15-20% от всех случаев рака молочной железы. Первоначально его классифицировали по кластеру экспрессии гена базальных эпителиальных клеток, включая кератин 5, кератин 17, интегрин-b4 и ламинин. Базально-подобный РМЖ составляет около 80% ТНРМЖ по иммуногистохимической классификации. Более редкий подтип рака молочной железы, называемый как низко-клаудиновый подтип, также обычно является трижды-негативным. Этот подтип характеризуется низкой экспрессией маркеров или отсутствием люминальной дифференцировки, высокой насыщенностью маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, генами иммунного ответа и признаками стволово-подобных клеток. При низко-клаудиновом подтипе рака молочной железы с высокой частотой метапластической и медуллярной дифференцировки ответ на терапию, как правило, занимает промежуточное значение между ответом базально-подобного и люминального подтипов рака молочной железы.

Комплиментарный подход был принят в других исследованиях, в которых ТНРМЖ был классифицирован с использованием только экспрессии генов и секвенирования. Руководство Сант-Галлена, Американского общества клинической онкологии Американского колледжа патологии определили ТНРМЖ как болезнь с наличием менее 1% опухолевых клеток, экспрессирующих ER и PR.

Цитотоксическая химиотерапия является основой лечения ТНРМЖ. В крупном исследовании, посвященном оценке неоадьювантной химиотерапии, Liedtke et al. оценили реакцию опухоли на различные схемы неоадьювантной химиотерапии у 1198 пациентов с ранней стадией РМЖ, получавших различные препараты. В подгруппе ТНРМЖ частота полных ответов была выше, чем у других пациентов (22% против 11%, $p = 0,034$) независимо от схем химиотерапии.

На самом деле, стандартом неоадьювантной химиотерапии для ТНРМЖ является последовательная химиотерапия на основе антрациклинов и таксанов. Частота достижения полных патоморфозов этих режимов варьирует от 28% до 36%. Чтобы повысить скорость ответа, были протестированы различные химиотерапевтические стратегии.

Добавление препаратов платины

Гипотеза о повышении эффективности платиновых агентов для ТНРМЖ основана на том факте, что эти опухоли часто показывают функциональные изменения BRCA1, которые повышают чувствительность к сшивающим агентам. Клинические данные свидетельствуют о том, что добавление платины к стандартной химиотерапии увеличивает скорость ответа опухоли, но это преимущество не сказывалось на показателях безрецидивной выживаемости.

Химиотерапия на основе платины была проанализирована в нескольких исследованиях, но лучший платиновый агент, идеальная комбинация или лучшая последовательность с другими химиотерапевтическими агентами остается неизвестным. В частности, ретроспективное исследование NCCTG N0338., в котором сравнивали Доцетаксел с Цисплатином или Карбоплатином, показало превосходство Цисплатина с точки зрения ОС (отношение рисков [HR] 0,49, $p = 0,007$) и PFS (HR 0,40, $p = 0,018$) с довольно хорошим профилем переносимости. Эта разница между двумя агентами Платины не была подтверждена в другом крупном объединенном анализе.

Анализ подгруппы клинических испытаний под руководством Paluch-Shimon, 2016, проведенных у пациентов с ТНРМЖ, получавших неоадьювантные платиносодержащие схемы в сочетании с таксанами, показал, что частота полных патоморфозов варьирует от 33% до 67%.

Эти данные соответствуют результатам исследования GeparSixto, где добавление карбоплатина к терапии антрациклинами или таксанами

улучшило показатель полного патоморфологического ответа с 36,9% до 53,2%.

Исследование Arun, 2011 подтвердило преимущество, связанное с добавлением Платины как по частоте объективного ответа (86,7%), так и по показателю полных патоморфозов (48,4%). Данные, представленные на ASCO 2017, еще больше подчеркивают преимущество добавления карбоплатина/доцетаксела, по сравнению с режимом, основанным на таксанах и антрациклинах. Хотя эти ретроспективные результаты бросают вызов роли антрациклинов в адъювантной терапии TNBC/BLBC, для окончательного выяснения проблемы потребуются дополнительные данные.

Однако, верно и то, что «биология не превзошла анатомию». Трижды-негативный РМЖ, стадируемый как cT1N0, имеет низкий (15% или менее) 5-летний риск рецидива и пропорционально более низкий эффект лечения. Использование таких инструментов, как Adjuvant OnLine, можно проследить, что риск смертности в течение 10 лет от начала лечения для опухолей T1a/cN0 составляет менее 10%. Разумно предполагать, что адъювантная химиотерапия нужна при T1N0 с размером опухоли более 1 см; может обсуждаться вопрос о ее необходимости для опухолей от 0,6 см до 1 см; и она не показана для размера опухолевого узла 0,5 см или менее (T1a). Как и в случае других подтипов рака молочной железы, пациентам с N+ химиотерапия рекомендуется независимо от размера первичной опухоли.

Как упоминалось ранее, прогресс лекарственного лечения за последние десятилетия вызвал впечатляющий эффект у пациентов с ТНРМЖ. Цитотоксические препараты, вокруг которых вращается терапевтическая стратегия, представляют собой алкилирующие агенты, антрациклины и таксаны. Капецитабин является пероральным препаратом, который обычно используется при распространенном заболевании. Некоторые авторы предположили, что его использование при ранних стадиях в дополнение к

трем категориям, упомянутым выше, может привести к существенному улучшению прогноза злокачественного заболевания.

Исследование FinXX оценили усиление Капецитабином стандартной адьювантной терапии на основе антрациклин-таксана у пациентов с высоким риском рака молочной железы. Хотя добавление Капецитабина не позволило достичь значительного преимущества для всего населения, это значительно улучшило безрецидивную выживаемость (HR, 0,64, 95% ДИ, 0,44 до 0,95, P = 0,027).

Два неоадьювантных исследования, о которых мы говорили выше, показали, что добавление Карбоплатина в схему «антрациклин-таксан» приводит к значительному увеличению количества полных ответов на неоадьювантную полихимиотерапию.

Многолетние споры о роли соединений Платины в лечении ТНPMЖ еще далеки от завершения. Недавнее исследование, похоже, помогает прояснить некоторые из этих вопросов. TBCRC009 был многоцентровым клиническим испытанием фазы II монотерапии Платиной, используемой в лечении метастатической формы трижды-негативного рака молочной железы. Исследование было направлено на выявление взаимосвязей между биомаркерами и терапевтической эффективностью. Восемьдесят шесть пациентов (69 из них в качестве первой линии) получали Цисплатин или Карбоплатин. ORR составил 25,6% и был численно выше при применении Цисплатина (32,6%), чем при Карбоплатине (18,7%). ORR был равен 54,5% у 11 пациентов с мутациями зародышевой BRCA1/2. У 66 пациентов без мутаций BRCA1/2 исследовательский анализ показал, что сигнатура геномной нестабильности, подобная BRCA, различала чувствительные и не чувствительные к цитостатикам опухоли (средняя степень гомологичной рекомбинации – потеря дефицита гетерозиготности/гомологичной рекомбинации – крупномасштабные переходы состояния (HRD- LOH/HRD-LST) составляли 12,68 и 5,11 соответственно). Согласно этим данным,

платиновые агенты следует рекомендовать пациентам ТНРМЖ, особенно у пациентов с мутациями зародышевой BRCA1/2 или с высоким показателем HRD-LOH/HRD-LST.

Эрибулин

Почти на протяжении последних 20 лет стандартном неoadьювантной химиотерапии у пациенток с местно-распространенным РМЖ являлось последовательное применение таксанов и антрациклинов.

Эрибулина мезилат (E7789; Халавен®, Eisai Co., Токио, Япония) - аналог галихондрина Б, выделенного из морской губки *Halichondria okadae*. Мишенью действия Эрибулина является тубулин, но при этом в отличие от препаратов таксанового ряда и винкаалкалоидов Эрибулин необратимо связывается с положительными концами микротрубочек, ингибирует полимеризацию тубулина, подавляет формирование веретена деления, в результате чего наступает необратимая остановка митоза, разрушение веретена деления и после длительной блокады митоза – апоптоз.

При сравнении Капецитабин оказывает значительно менее выраженный эффект на сосуды опухоли. В ходе лабораторных исследований было показано, что даже однократное введение Эрибулина вызывает ремоделирование сосудистой сети опухоли, упорядочивая ее и уменьшая ее гипоксию, что способствует лучшей доставке препарата к опухолевым клеткам и более выраженному противоопухолевому эффекту. Эрибулин также реверсирует эпителиально-мезенхимальный транзит в мезенхимально-эпителиальный, который является пусковым механизмом метастазирования, и, таким образом, снижается способность опухоли к инвазии, миграции и метастазированию (на доклинических моделях).

Доклинические исследования продемонстрировали, что Эрибулин тормозит рост клеток рака молочной железы, толстой кишки, простаты, а также меланомы *in vitro* и *in vivo*. Заслуживает внимания тот факт, что

Эрибулин также ингибирует рост клеточных линий рака яичников, резистентного к таксанам. Благодаря уникальному механизму действия и многообещающей доклинической активности, это вещество стали изучать в клинических исследованиях.

В исследовании под руководством Kaufman P.A. et al., 2015 у пациентов, получавших разнообразное лечение (в анамнезе 3-4 линии химиотерапии), определен наилучший режим введения препарата: 1,4 мг/м² Эрибулина в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. Переносимость этого цитостатика была удовлетворительной. Наиболее частые побочные явления при лечении Эрибулином включают нейтропению, анемию, астению, алопецию, периферическую нейропатию, тошноту и запоры.

В NCT01372579 продемонстрирована эффективность и безопасность Эрибулина мезилата у больных с местно-распространенным или метастатическим РМЖ. В исследовании EMBRACE было показано, что Эрибулин достоверно увеличивает общую выживаемость таких больных, леченных ранее с применением антрациклинов и таксанов. В исследовании участвовало 762 женщины с местно-рецидивирующим или метастатическим РМЖ; их рандомизировали в соотношении 2:1 для терапии Эрибулина мезилатом или лечения по выбору врача. Основным оцениваемым показателем – общая выживаемость – был статистически значимо выше при лечении Эрибулином мезилатом (медиана ОВ 13,1 мес против 10,6 мес), отношение рисков составило 0,81 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,66-0,99; p= 0,041). Второе исследование «Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane» предназначалось для оценки эффективности и безопасности Эрибулина мезилата в качестве монотерапии 1-й, 2-й или 3-й линий по сравнению с Капецитабином у 1102 больных местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые ранее получали антрациклины и таксаны.

Пациентам вводили Эрибулина мезилат или Капецитабин (2500 мг/м²/сут в виде двух эквивалентных доз в 1-14-й дни 21-дневного цикла). Основной целью была оценка ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Медиана ОВ при применении Эрибулина мезилата была 15,9 мес, при терапии Капецитабином – 14,5 мес. (ОР 0,879; 95% ДИ 0,770-1,003; p = 0,056). При независимом пересмотре данных существенных различий в медиане ВБП в двух группах не обнаружено (4,1 мес против 4,2 мес.; ОР 1,079; 95% ДИ 0,932-1,250; p = 0,305). Исследовательский анализ показал, что у пациентов с ТНРМЖ (n=284) медиана ОВ составила 14,4 мес против 9,4 мес соответственно (ОР 0,702; 95% ДИ 0,545-0,906; номинальное значение p = 0,006). При этом частота побочных токсических эффектов в группе пациентов, получивших Эрибулин, была значительно ниже в сравнении с получившими Капецитабин.

На основании этих данных в 2010 г. Эрибулин был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы. Препарат прошел положительную оценку более, чем в 50 странах мира (в том числе и в Российской Федерации) в качестве лекарства для монотерапии распространенного РМЖ, прогрессирующего после лечения антрациклинами и таксанами.

В то время, как Эрибулин продемонстрировал возможности улучшения выживаемости при использовании в монотерапии, он не исследовался в комбинации с другими препаратами. Доклинические доказательства на моделях ксенографтах показали, что активность комбинации Эрибулин + Капецитабин больше, чем этих агентов в отдельности. Наиболее частые осложнения при лечении Капецитабином включают диарею, подошвенно-ладонный синдром, тошноту, рвоту, стоматит и слабость. Обоснованием для комбинации Эрибулина и Капецитабина послужили данные о разном механизме действия и неперекрываемости токсичности препаратов.

Эффективность комбинации Эрибулина и Капецитабина доказывается высоким показателем частоты объективных ответов (у 42,9% пациентов), что свидетельствует об эффективности терапии, особенно в контексте плохого предшествующего ответа на другую терапию. Общий клинический эффект в исследовании C.Twelves. et al. 2015 оказался на 9-12% выше наблюдавшегося эффекта при монотерапии Эрибулином в 2 предшествующих исследованиях II-III фазы. Монотерапия Капецитабином демонстрирует достижение частоты объективных ответов в 20-26% случаев.

Несмотря на то, что в ранее проведенных исследованиях комбинации Капецитабина и таксанов сообщаются схожие показатели объективных ответов, их практическое применение ограничено увеличивающимся профилем токсичности.

В исследовании C. Twelves и соавт. (2015) эффективность режима Эрибулина в комбинации с Капецитабином подтверждается анализом выживаемости без прогрессирования, временем ответа и средней продолжительностью ответа. Общий благоприятный прогноз отмечался в подгруппах с HER-негативным и трижды-негативным РМЖ.

В 2015 г. в Сан-Антонио были доложены результаты двух рандомизированных исследований фазы II Эрибулина в качестве неоадьювантной терапии HER2-отрицательного РМЖ.

В исследовании D.A. Yardley и соавт. сравнивали схемы Эрибулин+ Циклосфосамид (ErC) и Доцетаксел+ Циклофосфамид (TC) в качестве неоадьювантной терапии HER2-негативного РМЖ. Было рандомизировано 66 пациентов, у 77% из них имела место инвазивная протоковая аденокарцинома. Средний размер опухоли составил 3,1 см (от 0,4 – 10 см), у 29,5% больных диагностирована стадия T3. Клинически определялись пораженные аксиллярные лимфатические узлы у 52% больных. В 34% случаев наблюдался трижды-негативный РМЖ. Пятидесяти девяти пациенткам (89%) выполнено хирургическое вмешательство после

проведенной неоадьювантной химиотерапии в рамках данного исследования. После патоморфологического исследования частота полного патоморфологического регресса в группе ErC составила 18%, в группе TC – 9%).

Кроме того, еще одно международное исследование фазы II (NCT01372579) продолжается с целью изучения эффективности предоперационной комбинации Мерилата и Эрибулина при ТНРМЖ I – III стадий. В целом, 80% зарегистрированных пациентов имели клинический полный или частичный ответ, и 43% достигли полного патоморфоза.

Таким образом, появление в клинической онкологии нового лекарственного препарата с оригинальным механизмом действия Эрибулина мезилата [Халавен ®] расширяет возможности эффективного терапевтического воздействия не только при метастатических ER-негативных и трижды-негативных формах РМЖ, резистентных к стандартным лечебным мероприятиям, но и при более ранних стадиях заболевания.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В настоящее исследование были включены сведения о 84 пациентках, которым проводилось лечение в ФГБУ "НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова" Минздрава России в период с 2015-2017 гг. Возраст женщин составлял от 28 до 76 лет, медиана возраста – 44 года (Q_1 (минимальное значение) = 38 лет, Q_2 (максимальное значение) = 57 лет).

В работе использованы поперечное и проспективное когортное исследования. В рамках поперечного анализа проводилось рассмотрение данных, собранных на момент начала наблюдения включенных в изучение пациенток. Этапами проспективного когортного исследования стали периоды проведения неoadъювантной химиотерапии, оперативного вмешательства и последующего наблюдения.

В зависимости от проводимой неoadъювантной химиотерапии пациентки были разделены на 2 когорты по 2 группы в каждой:

1. Когорта пациентов с ТНРМЖ, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Группа 1: в группу включены больные, получившие в неoadьювантном режиме 4 цикла химиотерапии по схеме FАС, монокимиотерапию Паклитакселом еженедельно с последующим хирургическим лечением.

Группа 2: в данную группу вошли сведения о пациентках, получивших в неoadьювантном режиме 4 цикла химиотерапии FАС, монокимиотерапию Карбоплатином при АUC2 (АUC 2,0 мг/мл/мин) с последующим хирургическим лечением.

2. Когорта пациентов с ТНPMЖ без мутации гена BRCA1.

Группа 3: в группу вошли данные о женщинах, получивших в неoadьювантном режиме Эрибулин в сочетании с Карбоплатином АUC6 с последующим хирургическим лечением.

Группа 4: в данную часть исследования включены пациентки, лечившиеся в неoadьювантном режиме Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином при АUC6 с последующим хирургическим лечением.

Таким образом, различием в лечении между Группами 1 и 2 был второй этап химиотерапии, в то время как на первом этапе обе группы получали идентичное лечение в виде 4 курсов по схеме FАС. Различия между Группами 3 и 4 заключались в химиотерапевтическом препарате, который был использован в комбинации с Карбоплатином.

После проведения химиотерапии всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объеме мастэктомии или органосохраняющей операции.

В процессе проведения анализа материала были собраны следующие исследовательские данные:

- возраст пациентов;
- значения размеров опухоли по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ;

- размер опухоли и наличие регионарных метастазов по классификации TNM;
- значение индекса Ki-67;
- гистологическая степень злокачественности по градации Bloom-Richardson (G);
- иммуногистохимическое исследование с определением статуса рецепторов к эстрогенам (ER), рецепторов к прогестерону (PR); рецепторов HER2.

Оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии проводилась на основании следующих критериев:

- динамика размера опухоли;
- клинический эффект, при котором как благоприятный исход расценивался полный регресс опухоли;
- степень патоморфоза по классификации I.D. Miller и S. Payne (далее – Miller-Payne): достижение V степени патоморфоза расценивалось как благоприятный исход;
- возникновение рецидива опухоли.

Для оценки безопасности проводимой неoadъювантной химиотерапии оценивались частота и характер нежелательных явлений, зафиксированных на фоне проведения лечения.

В целом, дизайн лечения 2-х когорт представлен на рис.1.



Неoadьювантная терапия пациенток с выявленной мутацией гена BRCA1



Рисунок 1. Неoadьювантная терапия пациенток с трижды-негативным раком молочной железы без мутации гена BRCA1

2.2. Генетический анализ на выявление мутации

В настоящем исследовании был использован соль-хлороформный метод, с помощью которого выделялась ДНК из лейкоцитов венозной крови. Гипоосмотический лизис элементов проводился путем 3-кратного разведения 5 мл крови дистиллированной водой. Несколько последовательных разрушений оболочек лейкоцитов осуществлялись с помощью растворов Трис-HCL (объемом 1 мл), 1mM ЭДТА, Тритон X-100 и лаурилсульфатом натрия до конечной концентрации 1%. Посредством инкубации с протеиназой К (200 мкг/мл) при температуре 650С в течение 12 часов осуществляли протеолиз белка. Затем к лизату добавлялся раствор хлорида натрия до конечной концентрации 1,5М и равный объем хлороформа. Для осаждения ДНК применялся 96% этанол с последующим центрифугированием. Промывание осадка осуществлялось 70% этанолом, далее он повторно центрифугировался и растворялся в 0,5 мл 200 mM растворе Трис-ЭДТА (pH=7,6). Хранение ДНК осуществлялось при температуре -200С. Поиск мутации проводился с применением метода ПЦР, состоявшего из 50 циклов. Суммарный объем реакционной смеси составил 20 мкл и содержал 1 мкл ДНК-лизата, 1,0 ед. ДНК-полимеразы, 1-кратный ПЦР-буфер (pH=8,3), 2,5 mM MgCl₂, по 200 мкМ каждого из дезоксинуклеотидтрифосфатов (дАТФ, дЦТФ, дГТФ, дТТФ) и 100 нМ каждого олигонуклеотида, или праймера, SYBR Зеленого 1 в концентрации 0,2x (исходный раствор 10000x; Molecular Probes). Для детекции мутации применялись праймеры, изготовленные промышленным способом. Анализ и результаты оценивались по графикам амплификации и кривой плавления. Условия амплификации были стандартными, программа плавления

заключалась в увеличении температуры на 0,10С в каждом цикле продолжительностью 2 с, температурный интервал плавления составлял от 75 до 950 С. Применялся метод высокоразрешающего плавления, который основан на регистрации различий между кривыми плавления амплификата, синтезированного с нормальной или мутантной последовательности (рис.2,3).

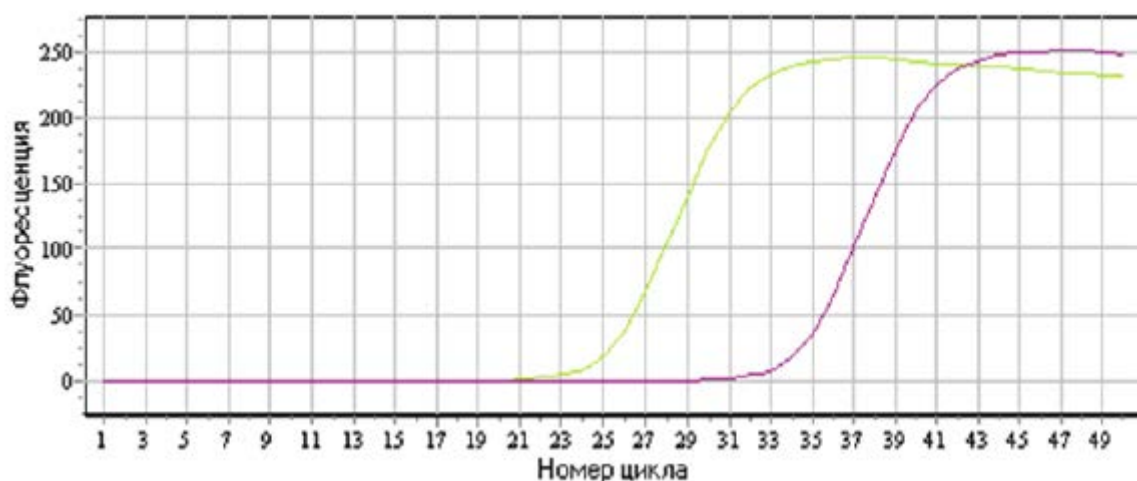


Рисунок 2. Кривая ампликации «уровень флуоресценции – номер цикла ампликации» при отсутствии мутации

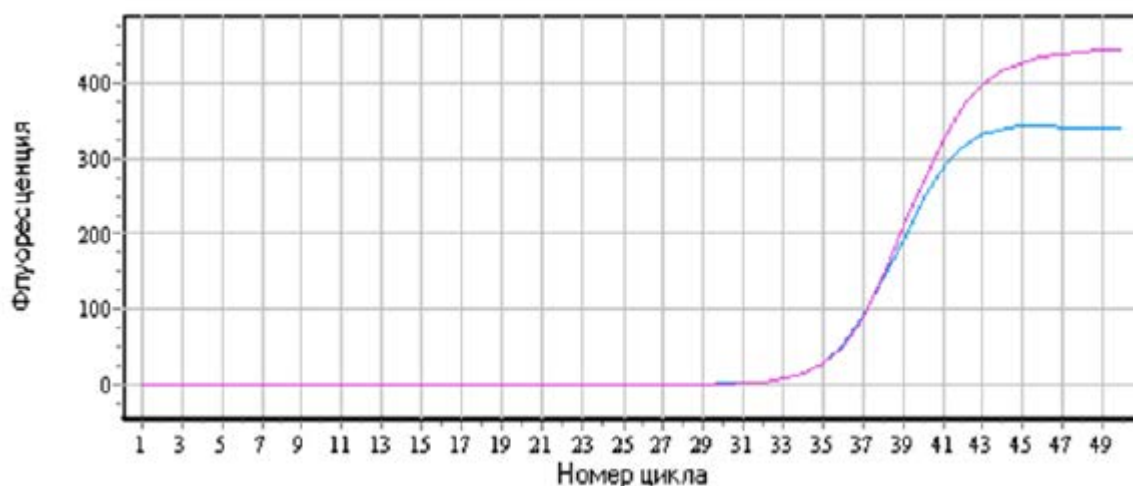


Рисунок 3. Кривая ампликации «уровень флуоресценции – номер цикла ампликации» при наличии мутации

В последующем образцы, в которых обнаружены aberrantные кривые плавления, были подвергнуты секвенированию с применением праймеров,

специфичных к тем фрагментам, в которых было выявлено изменение (табл.7).

Таблица 7. Специфичные праймеры, используемые для определения мутации

Ген	Праймеры	T отжига праймер ов
BRCA1 5382 ins C	Аллель дикий: 5'- AAGCGAGCAAGAGAATTCCAG- 3' Аллель мутантный: 5'- AGCGAGCAAGAGAATCCCA - 3' Общий: 5'- AGAACCTGTGTGAAAGTATCTAGCACTG - 3'	65
BRCA1 4153 del A	Аллель дикий: 5'- AGCCCGTTCCTCTTTCTTC- 3' Аллель мутантный: 5'- AGCCCGTTCCTCTTTCTTCA- 3' Общий: 5'-GACTGCAAATACAAACACCCA - 3'	60
BRCA2 6174delT	Аллель дикий: 5'- CTGATACCTGGACAGATTTTCCAC - 3' Аллель мутантный: 5'- CCTGGACAGATTTTCCCTTGC - 3' Общий: 5'- CATAACCAAAATATGTCTGGATTGGAG - 3'	64
BRCA1 18 5delAG	Аллель дикий: 5'- GCTATGCAGAAAATCTTAGAGTGTCC - 3' Аллель мутантный: 5'- ATGCTATGCAGAAAATCTTAGTGTCC - 3' Общий: 5'- CAGTTAAGGAAATCAGCAATTACAATAGC - 3'	62

2.3. Клинический эффект неоадьювантной полихимиотерапии

Критериями ответа на противоопухолевое лечение являются следующие:

- Полный ответ - полный регресс всех проявлений заболевания, подтвержденный теми же методами исследования, которыми эти изменения выявлялись, на срок не менее 4 недель.
- Частичный ответ - уменьшение размеров опухолевых очагов более чем на 50% от исходных, на срок не менее 4 недель при отсутствии новых очагов поражения или увеличения ранее существовавших.

- Стабилизация - уменьшение размеров опухолевых проявлений менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25% от исходных размеров.
- Прогрессирование - увеличение размеров опухолевых проявлений более чем на 25% от их минимальных размеров, достигнутых в процессе лечения.
- Рецидив - появление новых очагов опухолевого поражения после наступления полной ремиссии.

2.4. Патоморфологическая классификация

Морфологическая оценка ответа опухоли на лекарственную терапию проводилась в соответствии с критериями, предложенными I.D. Miller и S. Payne (1999, 2001). В табл 8. представлены 5 степеней лечебного патоморфоза.

Таблица 8. Степени лечебного патоморфоза по I.D. Miller и S. Payne (1999, 2001)

Степени	Характеристика
1 степень	малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа
2 степень	незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность оставалась высокой ($\leq 30\%$)
3 степень	сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90% клеточных потерь (30%-90%)
4 степень	выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток; определялись лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток (>90% клеточных потерь)
5 степень	не было определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли

2.5. Оценка нежелательных явлений неoadъювантной полихимиотерапии

Градация степени тяжести побочных эффектов цитостатиков проводится с использованием критериев, рекомендованных ВОЗ и Международным противораковым союзом, а также основанных на собственном опыте и литературных данных (приложение 3). Токсичность препаратов определяется от 0 (отсутствует) и 1 степени (незначительная) до 2 (умеренная), 3 (тяжелая) и 4 (угрожающая жизни).

Таблица 9. Оценка токсичности препаратов

Побочные проявления	Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
1	2	3	4	5	6
Гематологические					
Гемоглобин	≥110 г/л	95–109 г/л	80–94 г/л	65–79 г/л	<65 г/л
Лейкоциты x10 ⁹ /л	≥4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
Гранулоциты x10 ⁹ /л	≥2,0	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Тромбоциты x10 ⁹ /л	>100	75–99	50–74	25–49	<25
Кровотечение	Отсутствует	Слабые петехии	Не требующее лечения или переливания крови	Выраженное, требующее переливания крови до 4 раз по 500 мл	Необходимо переливание крови более, чем 4 раза по 500 мл
Желудочно–кишечные					
Билирубин	≤1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5,1–10xN	>10xN
Аминотрансферазы	≤1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5,1–10xN	>10xN
ЩФ	≤1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5,1–10xN	>10xN
Тошнота/рвота	Отсутствует	Тошнота	Рвота преходящая (3–5 раз)	Рвота, требующая лечения (6–10 раз)	Непереносимая рвота (более 10 раз)
Диарея	Отсутствует	Преходящая менее 2 дней	Переносимая более 2 дней	Непереносимая, требующая лечения	Геморрагическая дегидратация, требующая в/в вливания жидкости
Состояние полости рта	Без изменений	Зуд, жжение, эритема	Эритема, язвы, прием пищи не затруднен	Язвы, трудно принимать пищу, требуется только	Питание через рот не возможно

				жидкая пища	
--	--	--	--	-------------	--

Таблица (продолжение)

1	2	3	4	5	6
<i>Почечные</i>					
Мочевина	≤1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5,1–10xN	>10xN
Креатинин	N	<1,5xN	1,3–3xN	3,1–6xN	>6xN
Протеинурия	Отсутствует	<3 г/л	3–10 г/л	>10 г/л	Нефротический синдром
Гематурия	Отсутствует	Микроскопическая	Макроскопическая	Макроскопическая + сгустки	Требуется переливание эритроц. Массы
<i>Нейротоксичность</i>					
Изменение психики и поведения	Возбуждение	Преходящая вялость	Сонливость (менее 50% дневного времени)	Сонливость (более 50% дневного времени)	Кома
Периферические неврологические расстройства	нет	Парестезии и понижение сухожильных рефлексов	Тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость	Парестезии и/или значительная утрата движения	Паралич
Мозжечковые нарушения	нет	Легкая дискоординация, дисдиадококинез	Интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм	Двигательная атаксия	Мозжечковый некроз
Задержка стула	нет	Небольшая	Задержка до 48 часов	Признаки динамической КН мене 96 часов, ответ на стимуляцию в	Динамическая непроходимость более 96 часов

				течение 72 часов	
Боли по шкале боли 0–10	Нет 0	До 2 баллов	3–5 баллов	6–9 баллов	Некупирующаяся 10 баллов

Таблица (окончание)

1	2	3	4	5	6
Сердечно–сосудистая система					
Ритм	N	Асимптоматическое, транзиторное нарушение	Возвратное, персистирующее нарушение	Нарушение ритма, требующее коррекции	Гипотензия, желудочковая тахикардия, фибриляция
ФВЛЖ	>30	25–30	20–24	<20	–
АД систолическое	N	±10	±20	±30	±40
АД диастолическое	N	±5	±10	±15	±20
Кожа и ее придатки					
Реакция и поражение кожи	нет	Эритема	Сухое шелушение кожи	Мокнущие сыпи	Экссфолиативный дерматит, некрозы. Требующие хирургического вмешательства
Выпадение волос	нет	Минимальное облысение	Умеренное очаговое облысение	Полное обратимое облысение	Необратимая алопеция
Геморрагический синдром					
Оценка	нет	Появление петехий	Умеренная кровопотеря, требующая 1–2 трансфузии за курс	Большая кровопотеря, требующая 3–4 трансфузии	Кровопотеря, требующая более 4 трансфузий
Конституциональные симптомы					
Потеря веса	<5%	5–<10%	10–<20%	≥20%	–

Температура	N	38 ⁰ С	38 ⁰ -40 ⁰ С менее 24 часов	Выше 40 ⁰ С более 24 часов	-
<i>Аллергическая реакция</i>					
Аллергическая реакция/гиперчувств ительность	нет	Транзиторная сыпь, температура менее 38 ⁰ С	Уртикарная сыпь, температура $\geq 38^0$ С	Бронхоспазм, требующий в/в лекарственной терапии	Анафилаксия

2.6. Статистический анализ данных

Для описательной статистики количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального (гауссовского), использовались медиана и квартили (Me (Q_1 ; Q_3)). Для графического представления количественных переменных применялись квартильные диаграммы («boxplot», «ящик с усами»), в которых центральной линией обозначалась медиана, нижним и верхним ограничителями «ящика» – соответственно первый и третий квартили, а нижней и верхней поперечной чертой на границе графика – 5-й и 95-й процентиля.

Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена, так как имеющиеся количественные переменные имели распределение, статистически значимо отличающееся от гауссовского.

Для статистического сравнения номинальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с модификациями Йейтса и Фишера.

Сравнение количественных данных для независимых выборок проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, для связанных выборок – парного критерия Вилкоксона.

Предварительный статистический анализ случаев рецидива опухоли включал в себя анализ кривых дожития по методу Каплана-Майера, при котором оценивалось влияние на риск наступления события (рецидива) вида неоадьювантной химиотерапии. Сравнение кривых функций дожития при данных двух схемах химиотерапии проводилось с помощью трех критериев – логрангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Tarone-Ware.

Для углубленного анализа результатов исследования и оценки влияния сопутствующих факторов на риск возникновения рецидива заболевания был использован регрессионный анализ Кокса (модель пропорциональных рисков Кокса), **51** результатом которого стал относительный риск (ОР) наступления рецидива для каждого включенного в модель предиктора. В многофакторном

анализе все предикторы включались в модель методом форсированного ввода.

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета программ SPSS, вер. 17.0 (SPSS Inc., USA).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика выборки пациентов с раком молочной железы

В таблице 1 представлена характеристика пациентов, включенных в исследование.

Мутация гена BRCA1 была выявлена у 23 (27,4%) больных РМЖ. Мутация не обнаружена в 61 (72,6%) случаев. У большинства включенных в исследование размер опухоли соответствовал категории Т2 по классификации TNM (60 женщин или 71,4%). Категория Т3 диагностирована у 11 (13,1%), Т4 – у 9 (10,7%) больных. Регионарные метастазы были поражены у 61 (72,6%) пациентки. Ни у одной из включенных в исследование пациенток не было отдаленного метастазирования, все опухоли относились к категории М0 по классификации TNM. У трети (30 или 35,7%) женщин диагностирована стадия IIВ (Т2N1M0, Т3N0M0). В 23 (27,4%) наблюдениях выявлена стадия IIА (Т0-1N1M0, Т2N0M0). Стадии IIIА (Т0-2N2M0, Т3N1-2M0), IIIВ (Т4N0-2M0) и IIIС (Т0-4N3M0) диагностированы в 18 (21,4%), 7 (8,3%) и 6 (7,1%) случаях соответственно (табл.). У большинства пациентов (73 или 86,9%) обнаружена высокая степень злокачественности опухоли (G3). Отсутствовали рецепторы к эстрогенам у 72 (85,7%), к прогестерону – у 75 (89,3%) и к HER2 – у 66 (77,4%) больных (табл.10).

После проведения неoadъювантной химиотерапии большей части пациентов была выполнена мастэктомия (48 или 60%). Органосохраняющая операция проведена 26 (32,5%) пациентам; у 6 (7,5%) пациентов - реконструктивная операция.

Таблица 10. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Количество пациентов	%
Количество пациентов (всего)	84	100
Наличие мутации гена BRCA1		
Мутация обнаружена	23	27,4
Мутация не обнаружена	61	72,6
Размер опухоли (T)		
T1	2	2,4
T2	60	71,4
T3	11	13,1
T4	9	10,7
Tx	2	2,4
Наличие регионарных метастазов (N)		
N0	21	25
N1	34	40,5
N2	21	25
N3	6	7,1
Nx	2	2,4
Стадия заболевания		
IIA	23	27,4
IIB	30	35,7
IIIA	18	21,4
IIIB	7	8,3
IIIC	6	7,1
Степень злокачественности (G)		
G0	1	1,2
G1	1	1,2
G2	9	10,7
G3	73	86,9
Оперативное вмешательство		
Мастэктомия	48	60
Органосохраняющая операция	26	32,5
Реконструктивная операция	6	7,5

Оценка пролиферативной активности опухоли проводилась с использованием индекса Ki-67: медиана Ki-67 составила 80% ($Q_1 = 60\%$, $Q_3 = 90\%$). Таким образом, подавляющее большинство пациентов имели высокую пролиферативную активность опухоли, что свидетельствовало в пользу агрессивного течения рака. Данный факт также подтверждается тем,

что у 87% пациентов опухоль имела максимальную гистологическую степень злокачественности (G3).

У всех включенных в исследование пациентов для оценки исходного размера опухоли были использованы три метода: УЗИ, маммография и ОФЭКТ-КТ. Результаты визуализирующих методов анализа размеров опухолевого узла на момент начала наблюдения представлены в таблице 11 и на рисунке 4.

Таблица 11. Оценка размеров опухоли с использованием визуализирующих методов

Метод	Размер узла, мм		
	Q ₁	Медиана	Q ₃
УЗИ	22	27,5	37,8
Маммография	24	30	38,8
ОФЭКТ-КТ	25	30,5	39,5

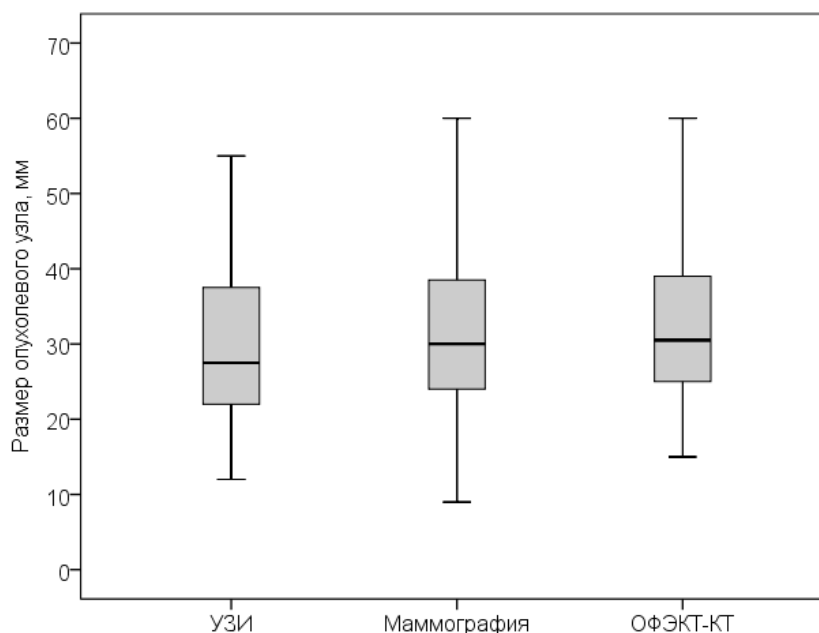


Рисунок 4. Сравнение результатов оценки размера опухолевого узла при использовании УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ

Таким образом, данная выборка пациентов соответствует целевой выборке пациентов для поставленных в исследовании задач: они имеют

достаточно агрессивное течение опухолевого процесса, соответствующее и трижды негативному раку, и ассоциированному с мутацией гена BRCA1.

Сравнение результатов использования данных трех методов показали, что УЗИ и маммография регистрировали статистически значимо меньший размер опухолевого узла по сравнению с ОФЭКТ-КТ ($z = -4,568$, $p < 0,001$ и $z = -2,772$, $p = 0,006$ соответственно). При этом размеры опухоли по результатам УЗИ были статистически значимо меньшими, чем по результатам маммографии ($z = -2,841$, $p = 0,004$).

Результаты корреляционного анализа результатов определения размеров опухоли с помощью УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ представлены в таблице 12.

Таблица 12. Корреляционная матрица результатов определения размеров опухоли с использованием УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ

Метод	Значение коэффициента корреляции Спирмена (ρ), статистическая значимость (p), $n=84$		
	УЗИ	Маммография	ОФЭКТ-КТ
УЗИ	-	-	-
Маммография	0,864; <0,001	-	-
ОФЭКТ-КТ	0,747; <0,001	0,841; <0,001	-

Как видно из корреляционного анализа, между результатами использования данных трех методов закономерно подтверждены статистически значимые сильные корреляционные связи, но при этом результаты маммографии в большей степени коррелировали с результатами «эталонного» метода – ОФЭКТ-КТ, чем результаты УЗИ ($\rho = 0,841$ и $\rho = 0,747$ соответственно).

1.2. Результаты сравнения когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и когорты пациентов раком молочной железы без мутации гена BRCA1

Сравнение когорт пациентов проводилось как в разрезе особенностей течения опухолевого процесса и возраста пациентов на момент начала наблюдения, так и в разрезе особенностей проведенного химиотерапевтического и хирургического лечения.

1.2.1. Особенности опухолевого процесса, проводимой химиотерапии и хирургического лечения

Сравнение когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и когорты пациентов с раком молочной железы без BRCA1-мутации в разрезе особенностей опухоли и проведенного лечения представлено в таблице 13.

Из представленных в таблице 13 данных видно, что распределение изучаемых признаков в сравниваемых когортах различалось в отношении размера опухоли по классификации TNM и в отношении используемого типа оперативного вмешательства. В группе больных раком молочной железы без BRCA1-мутации чаще встречались пациентки с размером опухоли более 5 см в наибольшем измерении (10 или 16,4%) и с образованием, распространяющимся на грудную стенку и/или кожу (9 или 14,8%). В 2 раза чаще в этой когорте были выполнены мастэктомии (42 или 68,9%), в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ таких операций было 6 (31,6%).

Статистическое сравнение данных двух когорт с помощью критерия χ^2 Пирсона не проводилось вследствие невыполнения условия его применения: ожидаемое число наблюдений в любой из ячеек таблицы должна была быть не менее 5-ти (для четырехпольных таблиц), и доля ячеек таблицы с ожидаемым числом наблюдений менее 5-ти не должна была превышать 20% (для многопольных таблиц).

Таблица 13. Сравнение когорт пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации

Характеристика	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы (n=23)	Рак молочной железы без BRCA1-мутации (n=61)
Размер опухоли (T)		
T1	2 (8,7)	-
T2	18 (78,3)	42 (68,9)
T3	1 (4,3)	10 (16,4)
T4	-	9 (14,8)
Tx	2 (2,4)	-
Наличие регионарных метастазов (N)		
N0	6 (26,1)	15 (24,6)
N1	9 (39,1)	25 (41)
N2	7 (30,4)	14 (23)
N3	1 (4,3)	5 (8,2)
Nx	-	2 (3,3)
Стадия заболевания		
IIA	8 (34,8)	15 (24,6)
IIB	7 (30,4)	23 (37,7)
IIIA	7 (30,4)	11 (18)
IIIB	-	7 (11,5)
IIIC	1 (4,3)	5 (8,2)
Степень злокачественности (G)		
G0	-	1 (1,6)
G1	-	1 (1,6)
G2	3 (13)	6 (9,8)
G3	20 (87)	53 (86,9)
Неoadьювантная химиотерапия		
Группа 1 (Карбоплатин)	12 (54,5)	-
Группа 2 (Паклитаксел)	10 (45,5)	-
Группа 3 (Эрибулин и Карбоплатин)	-	24 (39,3)
Группа 4 (Паклитаксел и Карбоплатин)	-	37 (60,7)
Оперативное вмешательство		
Мастэктомия	6 (31,6)	42 (68,9)
Органосохраняющая операция	7 (36,8)	19 (31,1)
Реконструктивная операция	6 (31,6)	-

Для того чтобы обеспечить возможность более точного сравнения рассматриваемых когорт по ряду признаков с целью повышения мощности используемых статистических критериев было проведено укрупнение

выборок путем объединения категорий. Такое увеличение размеров групп оказалось возможным провести для размера опухоли (Т), наличия регионарных метастазов (N) и стадии заболевания. Сравнение когорт по данным категориям представлено в таблице 14.

Таблица 14. Результаты сравнения когорт пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации по размеру опухолевого узла, наличию регионарных метастазов и стадии заболевания

Характеристика	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы	Рак молочной железы без BRCA1-мутации	χ^2	p
Размер опухоли (Т)				
T1 и T2	20 (95,2)	42 (68,9)	5,898	0,015
T3 и T4	1 (4,8)	19 (31,1)		
Наличие регионарных метастазов (N)				
N0	6 (26,1)	15 (25,4)	0,004	0,951
N1, N2 и N3	17 (73,9)	44 (74,6)		
Стадия заболевания				
IIA и IIB	15 (65,2)	38 (62,3)	0,061	0,805
IIIA, IIIB и IIIC	8 (34,8)	23 (37,7)		

Таким образом, в результате анализа при раке молочной железы без BRCA1-мутации выявлен статистически значимо больший размер опухолевого узла по классификации TNM по сравнению с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы ($\chi^2 = 5,898$, $p = 0,015$).

1.2.2. Размер опухолевого узла по результатам использования визуализирующих методов

Данные, полученные в результате оценки размера опухоли по классификации TNM на момент начала наблюдения за пациентами, были подтверждены сравнением размеров опухолевого узла по УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ (таблица 15, рисунок 5).

Таблица 15. Результаты сравнения когорт пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации по размеру опухолевого узла по данным визуализирующих методов

Метод	Размер узла, мм Me (Q ₁ ; Q ₃)		z	p
	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы	Рак молочной железы без BRCA1-мутации		
УЗИ	23 (19; 28)	30 (24; 39,5)	-3,393	0,001
Маммография	25 (21; 31)	31 (25; 41,5)	-2,701	0,007
ОФЭКТ-КТ	28 (23; 36)	33 (26; 41,5)	-2,290	0,022

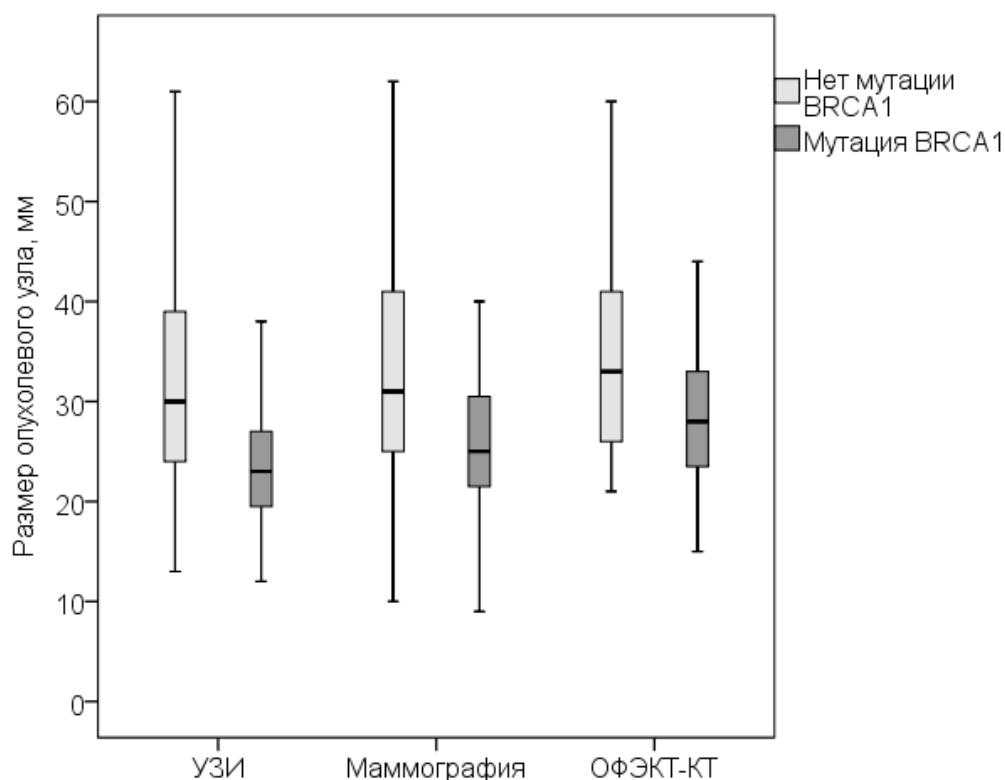


Рис. 5. Сравнение размера опухолевого узла у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации по данным визуализирующих методов

Таким образом, у включенных в исследование пациенток обнаружен статистически значимо меньший размер опухоли при BRCA1-ассоциированном раке молочной железы по сравнению с раком молочной железы без BRCA1-мутации ($p < 0,05$).

У пациентов с выявленной BRCA1-мутацией ожидаемый исход заболевания является менее благоприятным, чем при отсутствии данной мутации, в связи с чем у данных пациентов тактика лечения обычно оказывается более активной – проведение неoadъювантной химиотерапии и оперативное вмешательство планируется раньше, чем при отсутствии данной мутации.

3.2.3. Пролиферативная активность опухоли

Результаты сравнения степени пролиферативной активности опухоли (значение индекса Ki-67) у пациентов BRCA1-мутацией и без нее представлены на рисунке 6.

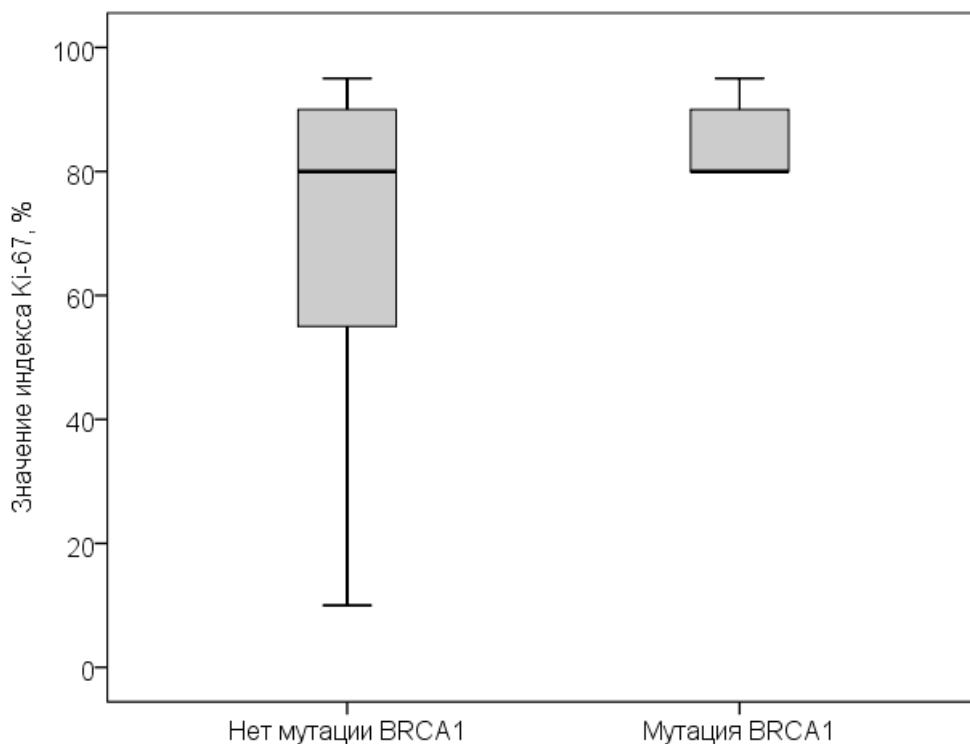


Рисунок 6. Значение индекса Ki-67 у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации

Медиана значения индекса Ki-67 для пациентов с выявленной мутацией гена BRCA1 составила 82,5% ($Q_1 = 80\%$; $Q_3 = 90\%$), медиана данного показателя для пациентов без данной мутации также была равна 80% ($Q_1 = 54,5\%$; $Q_3 = 90\%$), но нижний квартиль (Q_1) имел значение существенно ниже по сравнению с пациентами без мутации данного гена (табл.). Несмотря на то, что различия между группами не были статистически значимыми ($z = -0,987$, $p = 0,324$), нельзя исключить тенденцию более высоких значений индекса пролиферативной активности у пациентов с выявленной мутацией гена BRCA1. Выявлена тенденция наличия более высокой пролиферативной активности опухоли при мутации гена BRCA1, хотя статистически подтвердить ее не удалось по причине малого размера выборки (табл.).

В процессе анализа данных были выявлены расхождения между пациентами с наличием и отсутствием мутации гена BRCA1 в значении индекса Ki-67 при различных степенях злокачественности опухоли. Результаты оценки статистической связи между индексом Ki-67 и степенью злокачественности опухоли по градации Bloom-Richardson у пациентов с наличием мутации гена BRCA1 и у пациентов без данной мутации представлены в таблице 16 и на рисунках 7 и 8.

Таблица 16. Значение индекса Ki-67 в зависимости от степени злокачественности опухоли по градации Bloom-Richardson у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации

Когорта	Индекс Ki-67, % Me (Q_1 ; Q_3)		z	p
	G1 и G2	G3		
BRCA1-ассоциированный рак молочной железы	60 (45; 70)	82,5 (80; 90)	-2,103	0,035
Рак молочной железы без BRCA1-мутации	80 (65; 85)	80 (54,5; 90)	-0,310	0,757

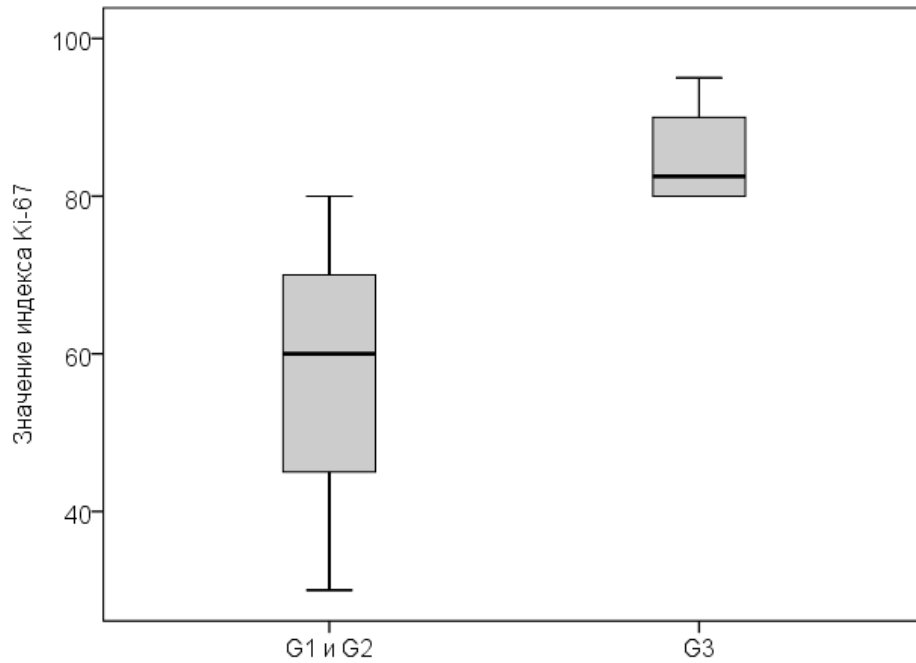


Рисунок 7. Значение индекса Ki-67 в зависимости от степени злокачественности опухоли по градации Bloom-Richardson у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы

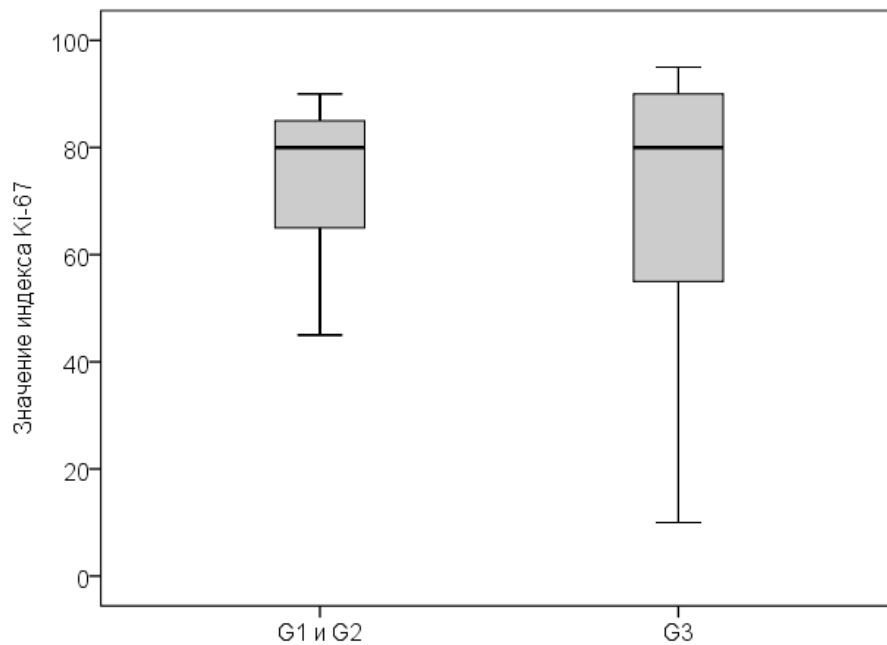


Рисунок 8. Значение индекса Ki-67 в зависимости от степени злокачественности опухоли по градации Bloom-Richardson у пациентов с раком молочной железы без BRCA1-мутации

Таким образом, у пациентов с мутацией гена BRCA1 выявлена статистически значимая связь между пролиферативной активностью опухоли и степенью ее злокачественности по градации Bloom-Richardson в отличие от пациентов без данной мутации. У пациентов с BRCA1-мутацией при максимальной степени злокачественности (G3) наблюдались и максимальные значения индекса Ki-67, в то время как у пациентов без данной мутации данной взаимосвязи выявлено не было. По результатам использования критерия корреляции Спирмена, данная связь была статистически значимой и имела среднюю силу ($\rho = 0,448$, $p = 0,032$).

При мутации в гене BRCA1 более четко ассоциированы степень злокачественности и пролиферативная активность опухоли. Статистически значимая связь была найдена, даже не смотря на относительно небольшой объем выборки (всего 23 наблюдения).

1.3. Оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации

Оценка эффективности неадъювантной химиотерапии у пациентов с раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1 (Группа 1 и Группа 2) и пациентов с раком молочной железы без данной мутации (Группа 3 и Группа 4) проводилась путем анализа динамики размера опухоли после курсов химиотерапии, клинического эффекта и достигнутой степени патоморфоза по Miller-Payne.

Характеристика 4-х групп пациентов с учетом результатов их обследования на момент начала наблюдения и вида проведенного оперативного вмешательства представлены в таблице 17.

Таблица 17. Сравнение групп лечения пациентов в когорте BRCA1-ассоциированного рака молочной железы и в когорте рака молочной железы без BRCA1-мутации

Характеристика	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы, N (%)		Рак молочной железы без BRCA1-мутации, N (%)	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Количество пациентов	12 (54,5)	10 (45,5)	24 (39,3)	37 (60,7)
Размер опухоли (T)				
T1	-	2 (20)	-	-
T2	10 (83,4)	7 (70)	15 (62,5)	27 (73)
T3	1 (8,3)	-	6 (25,5)	4 (10,8)
T4	-	-	3 (12,5)	6 (16,2)
Tx	1 (8,3)	1 (10)	-	-
Наличие регионарных метастазов (N)				
N0	4 (33,3)	2 (20)	6 (25)	9 (24,3)
N1	5 (41,7)	4 (40)	10 (41,7)	15 (40,5)
N2	3 (25)	3 (30)	6 (25)	8 (21,6)
N3	-	1 (10)	2 (8,3)	3 (8,1)
Nx	-	-	-	2 (5,4)
Стадия заболевания				
IIA	4 (33,3)	4 (40)	6 (25)	9 (24,3)
IIB	5 (41,7)	2 (20)	8 (33,3)	15 (40,5)
IIIA	3 (25)	3 (30)	5 (20,8)	6 (16,2)
IIIB	-	-	3 (12,5)	4 (10,8)
IIIC	-	1 (10)	2 (8,3)	3 (8,1)
Степень злокачественности (G)				
G0	-	-	1 (4,2)	-
G1	-	-	1 (4,3)	-
G2	2 (16,7)	1 (10)	2 (8,3)	4 (10,8)
G3	10 (83,3)	9 (90)	20 (83,3)	33 (89,2)
Экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER)				
ER(+)	4 (33,3)	2 (20)	2 (8,3)	4 (10,8)
ER(-)	8 (66,7)	8 (80)	22 (91,7)	33 (89,2)
Экспрессия рецепторов к прогестерону (PR)				
PR(+)	3 (75)	8 (80)	2 (8,3)	2 (5,4)
PR(-)	9 (25)	2 (20)	22 (91,7)	35 (94,6)
Рецепторы HER2				
HER2(+)	4 (33,3)	8 (80)	6 (25)	7 (18,9)
HER2(-)	8 (66,7)	2 (20)	18 (75)	30 (81,1)
Оперативное вмешательство				
Мастэктомия	4 (36,4)	2 (25)	19 (79,2)	32 (62,2)
Органосохраняющая операция	3 (27,2)	4 (40)	5 (20,8)	14 (37,8)
Реконструктивная операция	4 (36,4)	2 (20)	-	-

Как видно из представленной таблицы, Группы 1 и 2 и Группы 3 и 4 сопоставимы по всем оцениваемым показателям. Статистическое сравнение Группы 1 с Группой 2 и Группы 3 с Группой 4 с помощью критерия χ^2 Пирсона по данным характеристикам не проводились вследствие невыполнения условий применения критерия по причине малого числа наблюдений в сравниваемых выборках.

Различий также не было найдено и в отношении возраста пациентов: $z = -0,363$, $p = 0,722$ для Группы 1 и Группы 2; $z = -0,473$, $p = 0,636$ для Группы 3 и Группы 4.

При сравнении групп в разрезе значений индекса Ki-67 на момент начала наблюдения статистически значимых различий между Группой 1 и Группой 2 найдено не было ($z = -0,034$, $p = 0,974$), но было обнаружено, что в Группе 3 значение индекса Ki-67 на момент начала наблюдения было несколько ниже, чем в Группе 4: 70% ($Q_1 = 30\%$; $Q_3 = 90\%$) и 80% ($Q_1 = 75\%$; $Q_3 = 90\%$) соответственно ($z = -2,295$, $p = 0,022$).

Таким образом, сравнение характеристик Группы 1 с Группой 2 и Группы 3 с Группой 4 не выявило существенных различий между ними. Это позволило в рамках когортного исследования оценить результаты проведенной химиотерапии.

1.3.1. Динамика размера опухоли

В отношении пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы оценка динамики размера опухоли на фоне химиотерапии проводилась в двух временных точках: после 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC и после курса монокимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом.

После 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC, которая проводилась у всех пациентов (без деления на Группу 1 и Группу 2) наблюдался существенный регресс размера опухоли: по данным УЗИ с 23 ($Q_1 = 19$ мм; $Q_3 = 28$ мм) до 15 ($Q_1 = 10,5$ мм; $Q_3 = 21,5$ мм) мм, по данным маммографии с 25

($Q_1 = 21$ мм; $Q_3 = 31$ мм) до 15 ($Q_1 = 11$ мм; $Q_3 = 21,5$ мм) мм и по данным ОФЭКТ-КТ с 28 ($Q_1 = 23$ мм; $Q_3 = 36$ мм) до 19 ($Q_1 = 11,5$ мм; $Q_3 = 25$ мм) мм (табл.). Результаты оценки динамики размера опухоли по результатам использования визуализирующих методов представлены в таблице 18 и на рисунке 9.

Таблица 18. Оценка динамики размера опухоли у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q_1 ; Q_3)	z	p
УЗИ	Начало наблюдения	23 (19; 28)	-3,080	0,002
	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC	15 (10,5; 21,5)		
Маммография	Начало наблюдения	25 (21; 31)	-3,635	<0,001
	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC	15 (11; 21,5)		
ОФЭКТ-КТ	Начало наблюдения	28 (23; 36)	-3,915	<0,001
	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC	19 (11,5; 25)		

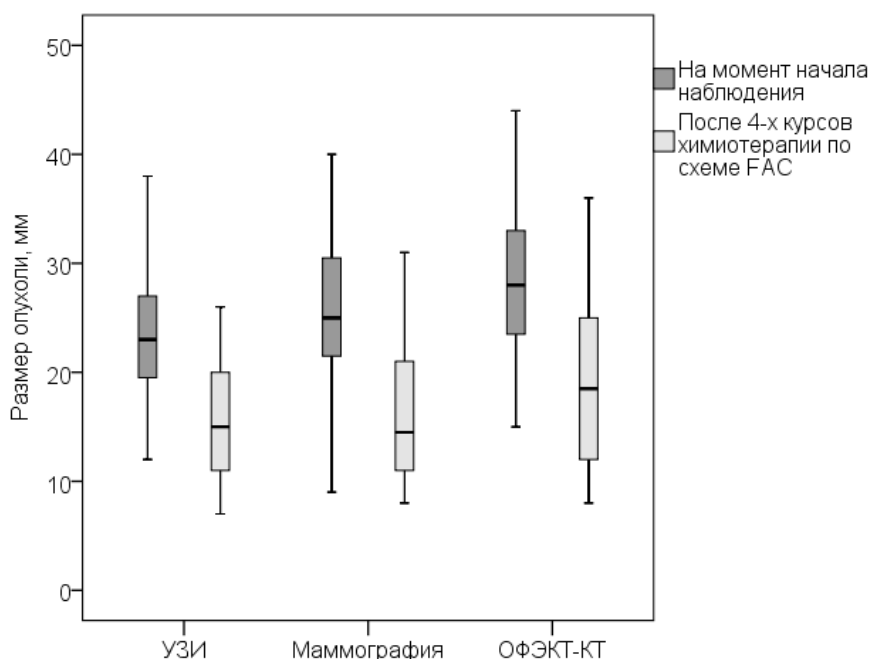


Рисунок 9. Динамика размера опухоли у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы

После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC, которые были проведены всем включенным в исследование, пациенты получали либо монохимиотерапию Карбоплатином (Группа 1) либо монохимиотерапию Паклитакселом (Группа 2), после чего оценивалась динамика размера опухоли во второй временной точке.

Сравнение динамики размера опухолевого узла после 4 курсов FAC и монохимиотерапии у пациентов Группы 1 и Группы 2 представлено в таблице 19.

Таблица 19. Оценка динамики размера опухоли у пациентов Группы 1 и Группы 2 после курса монохимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q ₁ ; Q ₃)		
		УЗИ	Маммография	ОФЭКТ-КТ
Группа 1	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC	16,5 (11,3; 23)	16,5 (11,3; 24,3)	20,5 (11,3; 26,5)
	После курса терапии карбоплатином	12 (9; 15)	10 (10; 15)	11 (8; 19)
	z	-2,354	-2,137	-2,627
	p	0,019	0,033	0,009
Группа 2	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC	16,5 (10,5; 22,3)	16 (10,3; 20)	19,0 (11,3; 22,8)
	После курса терапии паклитакселом	8 (7; 11)	6 (4,5; 12)	8 (8; 15)
	z	-2,120	-1,962	-1,719
	p	0,034	0,050	0,086

После курса монохимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом также наблюдалось уменьшение размеров опухоли, причем в Группе 1 оно было статистически значимым по данным всех трех методов визуализации ($z = -2,354$, $p = 0,019$ при УЗИ; $z = -2,137$, $p = 0,033$ при маммографии; $z = -2,627$, $p = 0,009$ при ОФЭКТ-КТ), а в Группе 2 – только по данным УЗИ ($z = -2,120$, $p = 0,034$), в то время как оценка динамики по результатам «эталонного» метода (ОФЭКТ-КТ) не показала статистически значимых различий между

размерами опухоли на момент начала и окончания курса монокимиотерапии ($z = -1,719, p = 0,086$).

При сравнении динамики размера опухоли в Группе 1 и Группе 2 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ статистически значимых различий между группами выявлено не было ($z = -0,994, p = 0,320, z = -0,342, p = 0,732$ и $z = -0,381, p = 0,703$ соответственно). То есть, после обоих вариантах монокимиотерапии удавалось достичь сходного эффекта.

Динамика размера опухоли на фоне проведенной химиотерапии у пациентов с РМЖ, ассоциированным с мутацией гена BRCA1, полученная при использовании УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ, представлена на рисунках 10,11,12.

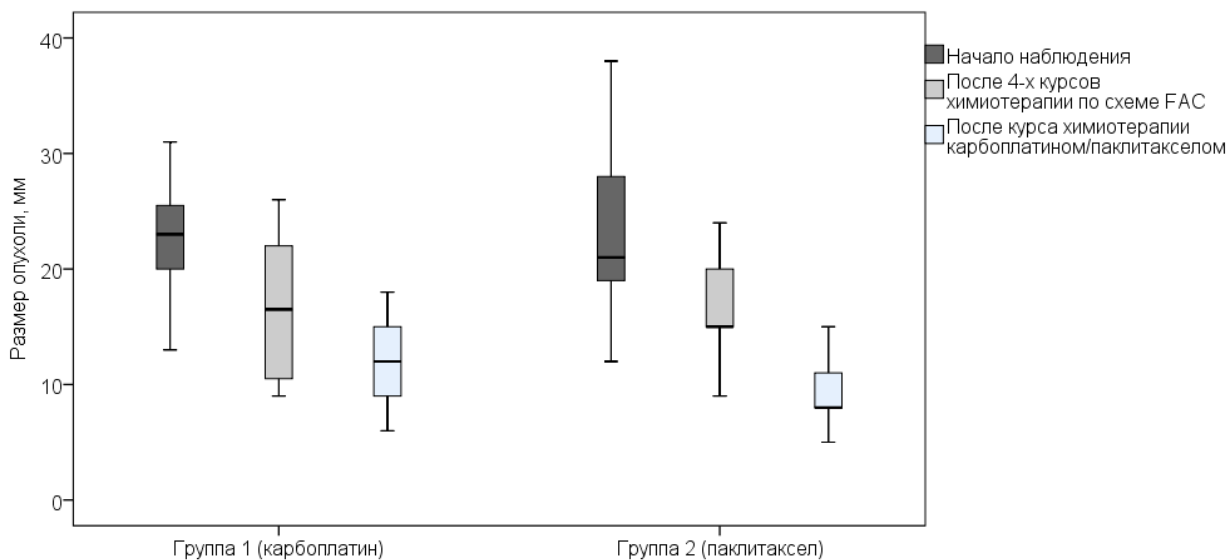


Рисунок 10. Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным УЗИ

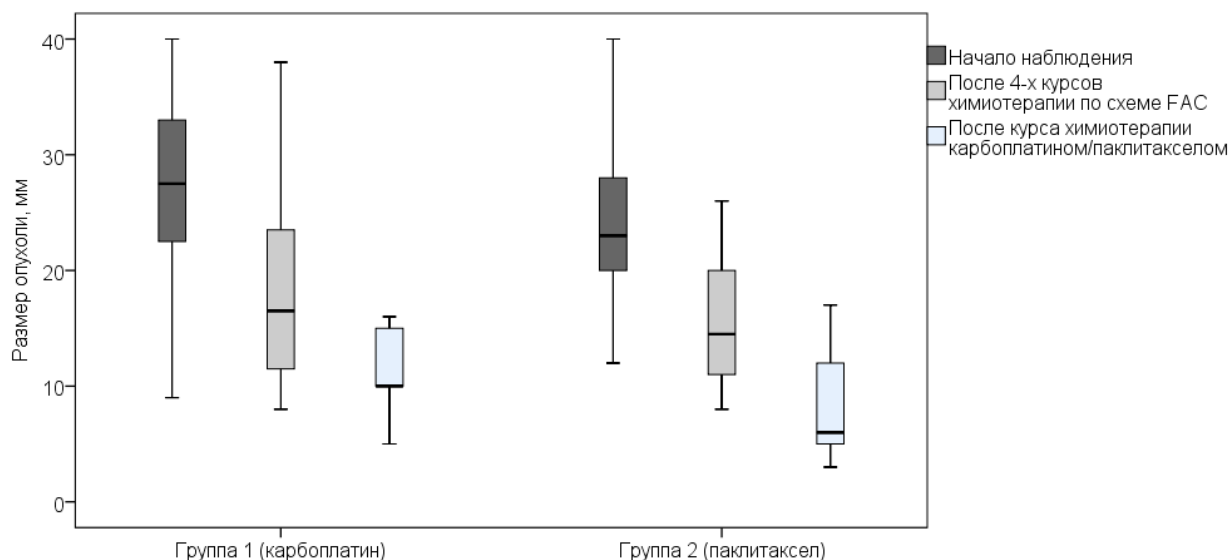


Рисунок 11. Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным маммографии

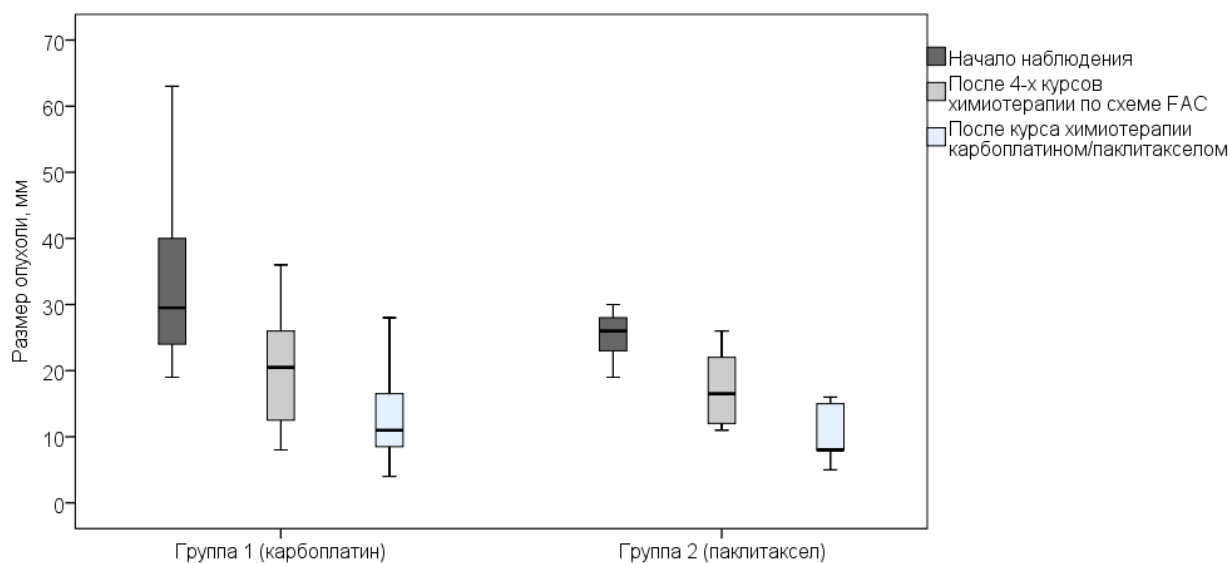


Рисунок 12. Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным ОФЭКТ-КТ

Таким образом, в когорте пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы на фоне химиотерапии наблюдалось статистически значимое уменьшение размера опухоли как после 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC, так и после применения монокимиотерапии

Карбоплатином/Паклитакселом, причем более выраженный эффект наблюдался в группе монокимиотерапии Карбоплатином.

Продемонстрирована эффективность как стандартного курса FAC, так и изучаемых препаратов. Динамику размера опухоли можно считать более существенной в группе терапии Карбоплатином, так как только в этой группе уменьшение размера опухоли оказалось статистически значимым при ее оценке с помощью ОФЭКТ-КТ, который является наиболее точным («эталонным») методом.

У пациентов с ТНРМЖ без BRCA1-мутации оценка динамики размера опухоли проводилась только в одной временной точке – после 4-х курсов химиотерапии Эрибулином и Карбоплатином (Группа 3) или Паклитакселом и Карбоплатином (Группа 4). Результаты оценки размера опухоли с помощью УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ у пациентов с РМЖ без BRCA1-мутации в динамике представлены в таблице 20.

Таблица 20. Оценка динамики размера опухоли у пациентов Группы 3 и Группы 4 после 4-х курсов химиотерапии

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q ₁ ; Q ₃)		
		УЗИ	Маммография	ОФЭКТ-КТ
Группа 3	Начало наблюдения	31,5 (22,3; 43)	31 (24,3; 44,3)	34,5 (26; 46,5)
	После 4-х курсов химиотерапии	16 (10; 23)	15 (10; 23)	15 (11; 23)
	Z	-3,902	-3,833	-4,138
	P	<0,001	<0,001	<0,001
Группа 4	Начало наблюдения	30 (25; 38)	32 (25; 40)	32 (25,5; 39,5)
	После 4-х курсов химиотерапии	11 (7; 16,5)	11 (7,5; 19,5)	12 (8; 19,5)
	Z	-5,304	-5,290	-5,305
	P	<0,001	<0,001	<0,001

После 4-х курсов химиотерапии Эрибулином и Карбоплатином (Группа 3) или Паклитакселом и Уарбоплатином (Группа 4) наблюдалось выраженное статистически значимое уменьшение размеров опухоли ($p < 0,001$ для обеих групп), что подтвердилось при использовании всех трех методов визуализации – УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ.

При сравнении динамики размера опухоли в Группе 3 и Группе 4 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ статистически значимых различий между группами выявлено не было ($z = -1,270$, $p = 0,204$, $z = -0,525$, $p = 0,600$ и $z = -0,578$, $p = 0,563$ соответственно). То есть, использование эрибулина и паклитаксела в комбинации с карбоплатином оказывало сходный эффект.

Динамика размера опухоли на фоне проведенной химиотерапии у пациентов с раком молочной железы без BRCA1-мутации по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ, представлена на рисунках 13,14.15.

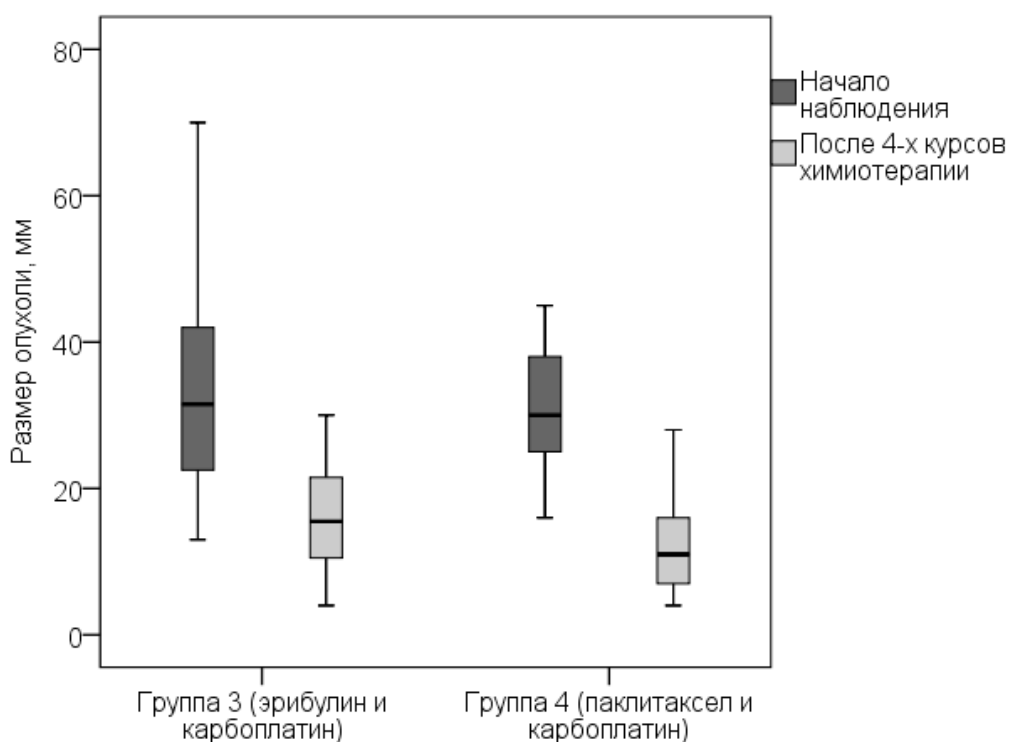


Рисунок 13. Динамика размеров опухоли в Группе 3 и в Группе 4 по данным УЗИ

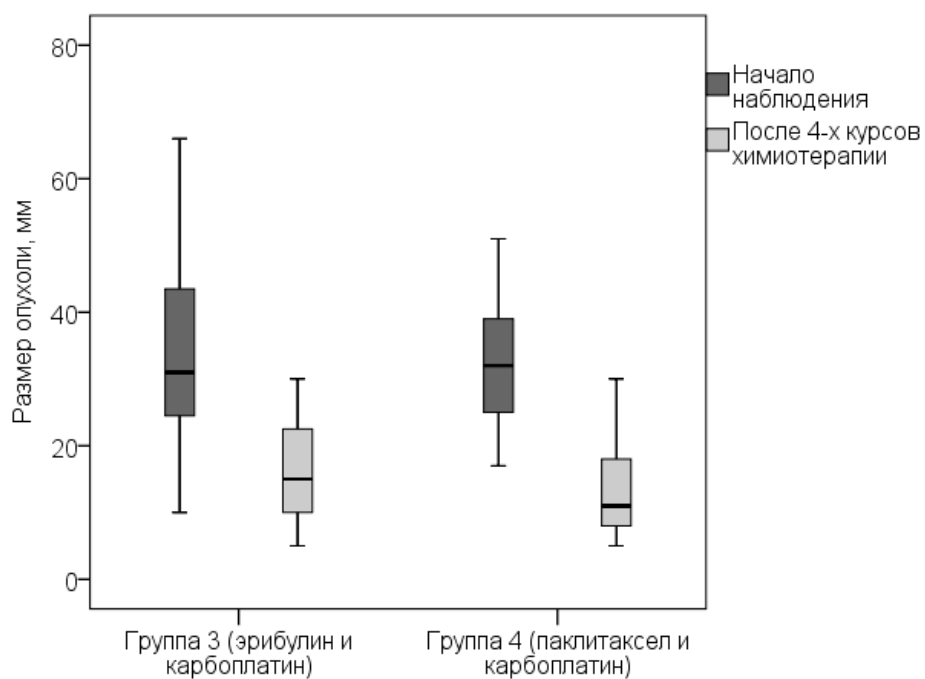


Рисунок 14. Динамика размеров опухоли в Группе 3 и в Группе 4 по данным маммографии

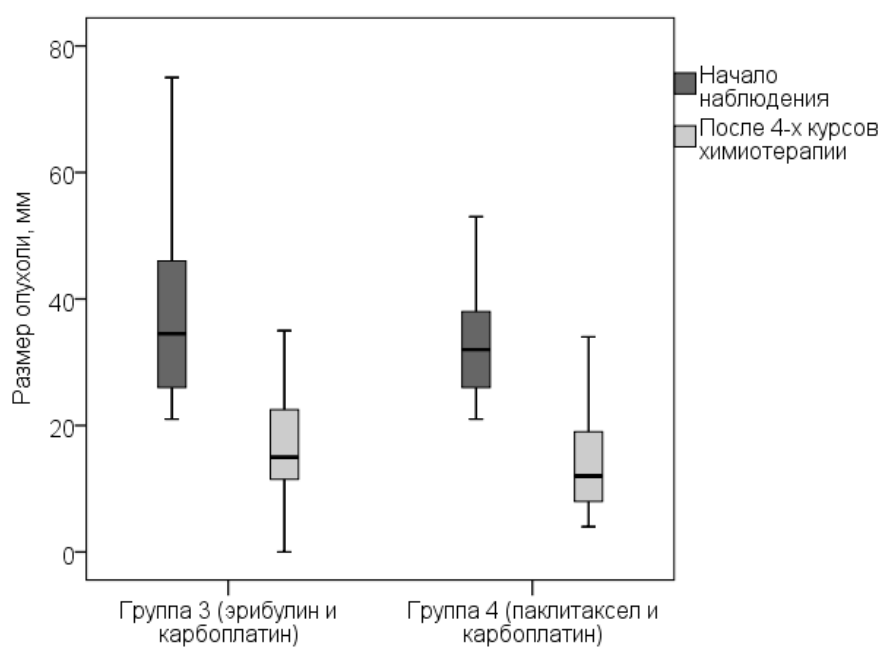


Рисунок 15. Динамика размеров опухоли в Группе 3 и в Группе 4 по данным ОФЭКТ-КТ

Таким образом, как в когорте пациентов с мутацией гена BRCA1, так и в когорте пациентов без данной мутации на фоне использованных схем химиотерапии наблюдалось существенное статистически значимое уменьшение размеров опухоли.

Помимо оценки динамики размеров опухоли по группам сравнения, проведена оценка динамики в целом по двум наблюдаемым когортам пациентов (таблица 21, рисунок 16).

Таблица 21. Динамика размеров опухоли в когортах пациентов с BRCA1-ассоциированный рак молочной железы и РМЖ без BRCA1-мутации

Метод	Динамика размера опухоли, мм Me (Q ₁ ; Q ₃)	
	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы	Рак молочной железы без BRCA1-мутации
УЗИ	-12 (-16; -8)	-16 (-27; -10)
Маммография	-17 (-20,8; -6,5)	-20 (-27,5; -13)
ОФЭКТ-КТ	-18,5 (-21,8; -9,3)	-18 (-29; -12,5)

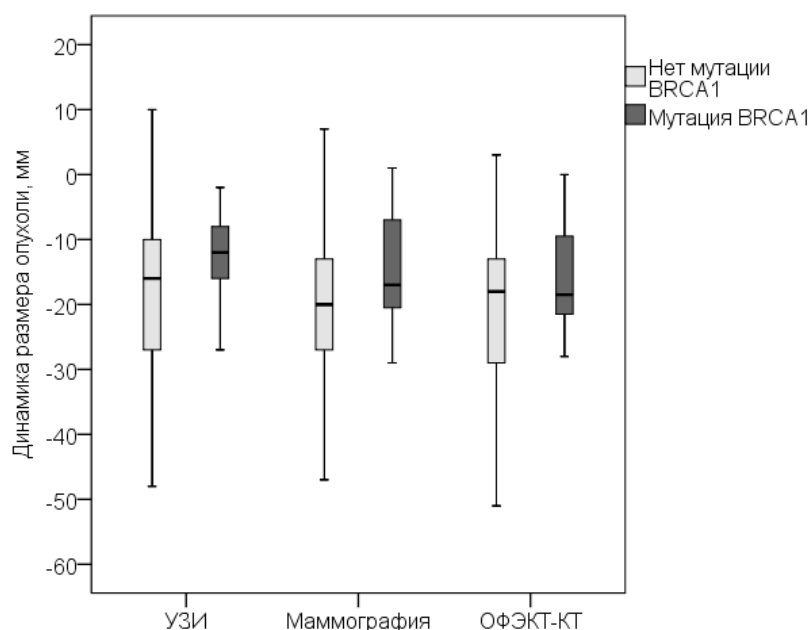


Рисунок 16. Динамика размеров опухоли у пациентов с раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1 и пациентов с раком молочной железы без данной мутации

Различия между когортами пациентов в отношении динамики размера опухолевого узла были выявлены только по результатам УЗИ ($z = -2,115$, $p = 0,034$) в то время как по результатам маммографии и ОФЭКТ-КТ статистически значимых различий между когортами не было ($z = -1,727$, $p = 0,084$ и $z = -0,932$, $p = 0,351$ соответственно).

Таким образом, используемые методы химиотерапии в отношении пациентов как с мутацией гена BRCA1, так и без нее, оказали сходный эффект в отношении уменьшения размера опухолевого узла.

Все методы химиотерапии оказались эффективными в отношении суррогатного показателя размера опухоли. По результатам анализа мы не получили данных, которые позволили бы предположить, что наличие мутации гена BRCA1 потенциально связано с химиорезистентностью злокачественного процесса. Хотя тот факт, что мы применяем для двух когорт совершенно разные схемы химиотерапии с вариациями только внутри каждой из них, не позволяет принять вывод из предыдущего предложения без сомнения.

1.3.2. Клинический эффект

По результатам оценки клинического эффекта после проведения 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы стабилизация наблюдалась у 3 пациентов (15%), частичный регресс – у 12 пациентов (60%), в то время как полный регресс выявлен только у 5 пациентов (25%). Таким образом, после проведения 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC наиболее благоприятный эффект отмечен у $\frac{1}{4}$ пациентов с раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Оценка результатов химиотерапии по схеме FAC с последующей монокимиотерапией Карбоплатином/Паклитакселом, проведенной у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы (Группа 1 и

Группа 2), а также 4-х курсов химиотерапии Эрибулина и Паклитаксела в комбинации с Карбоплатином (Группа 3 и Группа 4) у пациентов с раком молочной железы без BRCA1-мутации, представлена в таблице 22.

Таблица 22. Оценка клинического эффекта у пациентов с BRCA1-ассоциированный рак молочной железы и РМЖ без BRCA1-мутации

Клинический эффект	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы		Рак молочной железы без BRCA1-мутации	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Прогрессирование	-	-	1 (4,2)	-
Стабилизация	1 (9,1)	-	2 (8,3)	4 (10,8)
Частичный регресс	3 (27,3)	2 (33,2)	9 (37,5)	14 (37,8)
Полный регресс	7 (63,6)	7 (77,8)	12 (50)	19 (51,4)

Полный регресс опухоли в Группе 1 и в Группе 2 наблюдался в различном числе случаев (63,6% и 77,8% соответственно), но уровень статистической значимости различий между группами не рассчитывался по причине невыполнения условий применения критерия χ^2 Пирсона. В Группе 3 и в Группе 4 доля пациентов, у которых был достигнут полный регресс, составила 50% и 51,4% соответственно. Различия между группами не были статистически значимыми ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,918$).

Таким образом, у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы в обеих сравниваемых группах имел место сходный клинический эффект – полный регресс опухоли наблюдался у большинства пациентов, получавших оцениваемые последовательные курсы химиотерапии, и данный эффект превосходил результаты лечения пациентов без мутации гена BRCA1, у которых полный регресс опухоли достигался только в половине случаев.

Так как у пациентов с мутацией гена BRCA1 ожидается более агрессивное течение заболевания, то более выраженный эффект химиотерапии в отношении полного регресса опухоли косвенно

свидетельствует в пользу высокой эффективности схем терапии, использованных в Группках 1 и 2 по сравнению со схемами терапии, использованными в Группках 3 и 4. Следовательно, BRCA-ассоциированный РМЖ является более химиочувствительным.

1.3.3. Степень лечебного патоморфоза

Помимо клинического эффекта, после проведения курсов химиотерапии по результатам исследования операционного материала оценивалась степень лечебного патоморфоза по Miller-Payne, причем под благоприятным эффектом после химиотерапии подразумевалась только V степени патоморфоза.

В отношении пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и РМЖ без BRCA1-мутации результаты оценки патоморфоза по Miller-Payne представлены в таблице 23.

Таблица 23. Оценка патоморфоза у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и РМЖ без BRCA1-мутации

Степень патоморфоза по Miller-Payne	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы		Рак молочной железы без BRCA1-мутации	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
I	-	-	4 (17,4)	3 (8,3)
II	3 (27,3)	-	2 (8,7)	2 (5,6)
III	-	1 (14,3)	8 (34,8)	9 (25,0)
IV	1 (9,1)	-	-	3 (8,3)
V	7 (63,6)	6 (85,7)	9 (39,1)	19 (52,8)

Таким образом, в когорте с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы частота достижения V степени патоморфоза по Miller-Payne у пациентов Группы 2 была больше, чем у пациентов Группы 1 (85,7% и 63,6% соответственно), но уровень статистической значимости различий между группами не рассчитывался по причине невыполнения условий применения критерия χ^2 Пирсона.

В когорте пациентов без мутации гена BRCA1 частота достижения лечебного патоморфоза V степени была существенно ниже: различия между Группами 3 и 4 были статистически не значимыми ($\chi^2 = 1,048$, $p = 0,306$).

Таким образом, достижение V степени патоморфоза в результате проведения химиотерапии значительно чаще наблюдалось в когорте пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы.

1.3.4. Риск развития рецидива опухоли

Период наблюдения за пациентами с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы групп сравнения составил от 1 до 22 месяцев. В Группе 2 рецидивов заболевания выявлено не было, в то время как в Группе 1 через 11 месяцев от начала наблюдения диагностирован один рецидив РМЖ в послеоперационном рубце.

Кривые функции дожития Каплана-Майера для групп лечения представлены на рисунке.

Сравнение Группы 1 и Группы 2 показало отсутствие различия между кривыми дожития при использовании всех трех критериев: логрангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Tarone-Ware (для всех критериев $\chi^2 = 1,000$, $p = 0,317$).

Таким образом, в отношении рецидивирования BRCA1-ассоциированного рака молочной железы статистически значимых различий между Группами 1 и 2 выявлено не было.

Полученные данные, вероятно, связаны с незначительным количеством зарегистрированных исходов и небольшой когортой групп сравнения (т.е. низкой статистической мощностью исследования в данном случае).

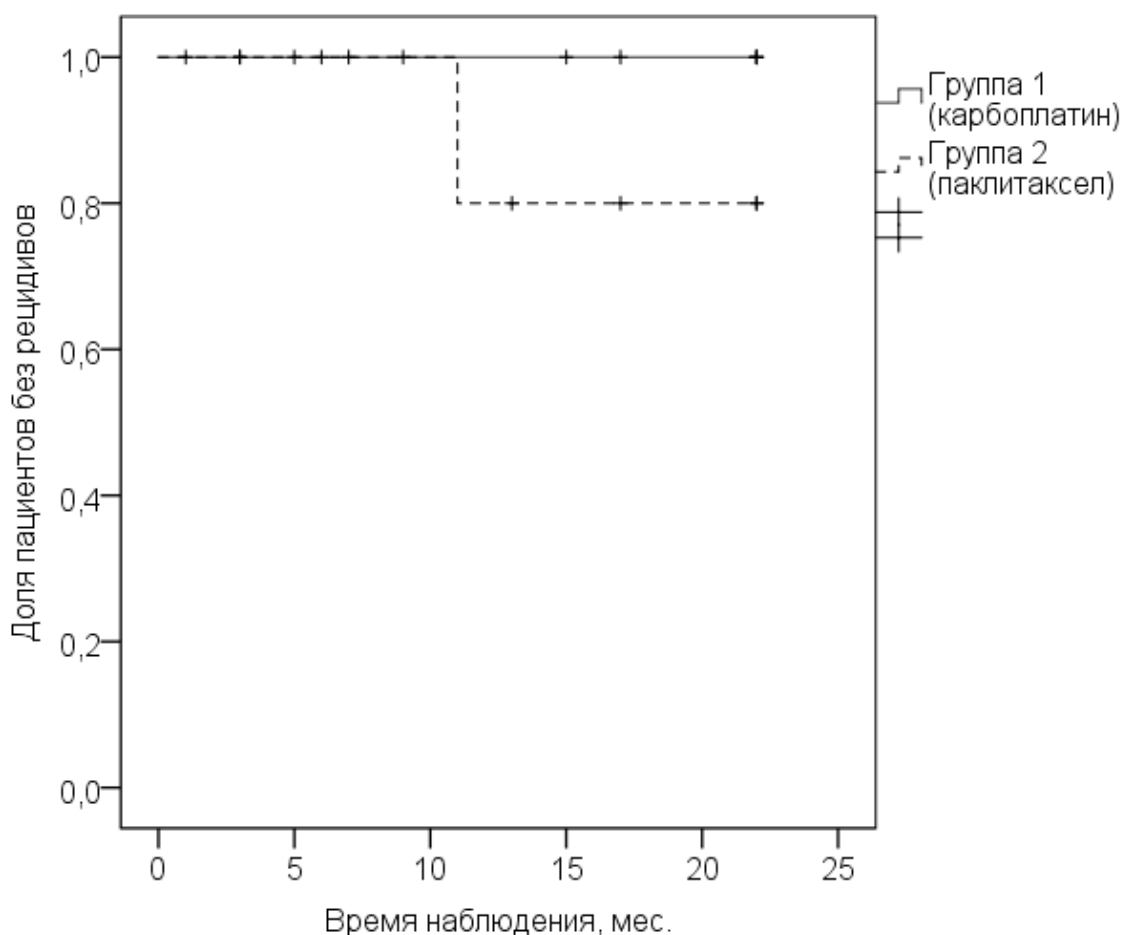


Рисунок 17. Кривые функции дожития Каплана-Майера для Группы 1 и Группы 2 (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи (пациенты, выпавшие из наблюдения))

Период проспективного наблюдения за пациентами с раком молочной железы без BRCA1-мутации также составил от 1 до 22 месяцев. В течение данного периода наблюдения в Группе 3 рецидивы диагностированы у 7-ми пациенток из 24-х (29,2%), в Группе 4 – у 2-х больных из 35-ти (5,4%). При сравнении частоты возникновения рецидивов в группах без учета времени наблюдения с помощью точного критерия Фишера различия оказались статистически значимыми ($p = 0,022$).

На рисунке 18 представлены кривые функции дожития Каплана-Майера для групп лечения в когорте пациентов без BRCA1-мутации.

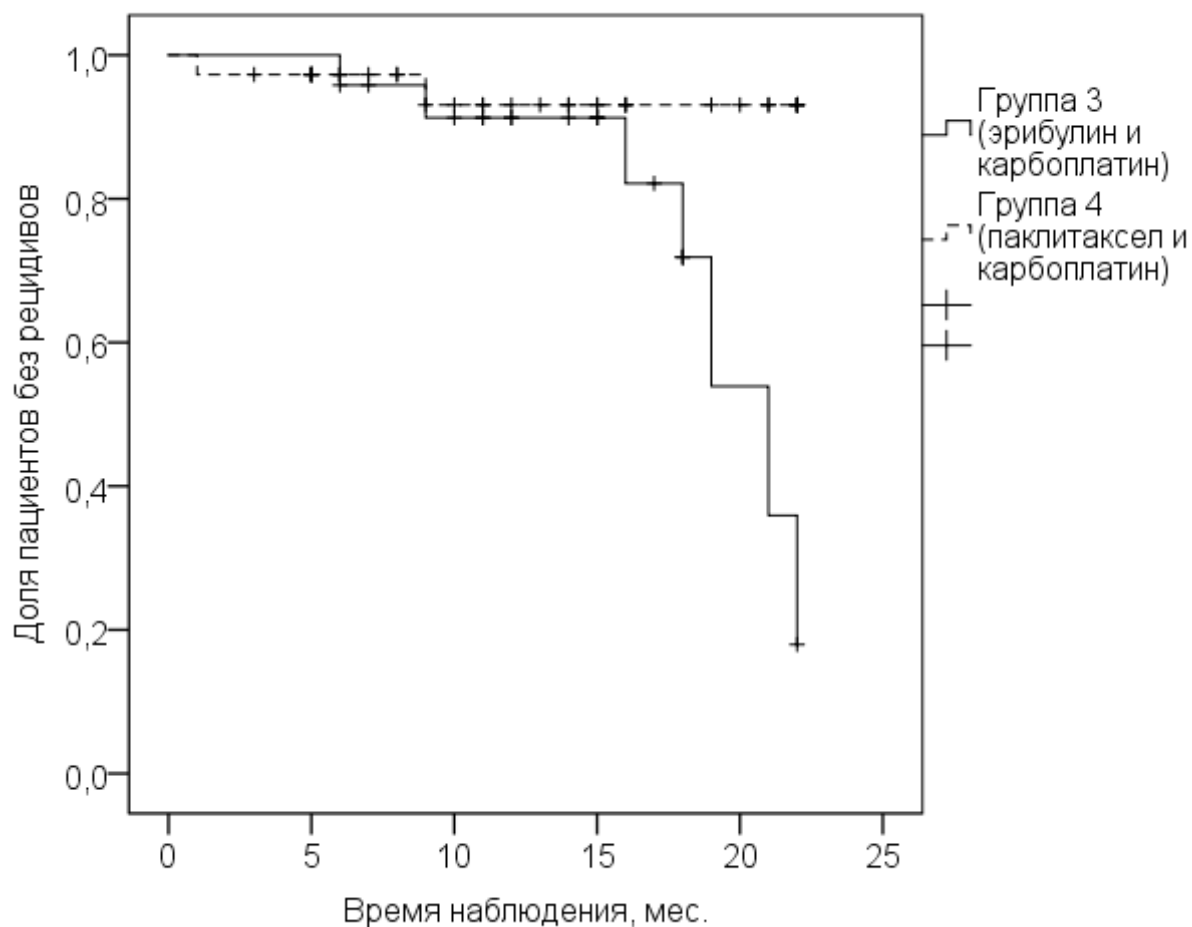


Рисунок 18. Кривые функции дожития Каплана-Майера для Группы 3 и Группы 4 (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи (пациенты, выпавшие из наблюдения))

Рассчитанная медиана выживаемости для возникновения рецидива (период времени, через который у 50% наблюдаемых пациентов наступит рецидив) в Группе 4 составила 21 месяц, в Группе 3 данный показатель не рассчитывался, так как не наблюдалось достаточного количества случаев рецидивов в течение указанного срока наблюдения: к концу периода наблюдения изучаемые исходы были зарегистрированы менее, чем у 50% выборки пациентов.

При сравнении Групп 3 и 4 были выявлены статистически значимые различия между кривыми дожития при использовании логрангового критерия ($\chi^2 = 5,477$, $p = 0,019$), в то время как значения критериев Бреслоу и

Tarone-Ware статистически значимых различий не продемонстрировали ($\chi^2 = 0,890$, $p = 0,346$ и $\chi^2 = 2,450$, $p = 0,117$ соответственно). Данный факт объясняется тем, что логранговый критерий выявляет различия, если кривые выживаемости сразу расходятся и не пересекаются, в то время как критерий Бреслоу в большей степени предназначен для выявления ранних межгрупповых различий.

Таким образом, базисный анализ выживаемости позволил выявить статистически значимые различия между Группой 3 и Группой 4 в отношении риска рецидива опухоли с течением времени.

В связи с тем, что на вероятность рецидива рака молочной железы прямо и косвенно влияет широкий спектр факторов, в том числе степень злокачественности опухоли, размер опухоли, наличие регионарного метастазирования, успешность проведенной неoadъювантной химиотерапии и оперативного вмешательства, для уточнения влияния именно варианта химиотерапии на частоту и время наступления рецидива был проведен регрессионный анализ Кокса, в регрессионную модель которого в качестве предикторов были включены переменные, определяющие вышеперечисленные факторы.

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска возникновения рецидива рака молочной железы без BRCA1-мутации представлены в таблице 24.

Полученная многофакторная модель была статистически значимой ($-2LL = 36,398$, $\chi^2 = 15,914$, $df = 6$, $p = 0,014$).

Таблица 24. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Химиотерапия						
Группа 3 (эрибулин и карбоплатин)	5,45	1,11-26,65	0,036	10,37	1,06-101,43	0,044
Группа 4 (паклитаксел и карбоплатин)	Референтная группа					
Размер опухоли по данным ОФЭКТ-КТ	1,03	0,99-1,07	0,165	1,04	0,99-1,10	0,132
Вовлеченность регионарных лимфоузлов						
N0	Референтная группа					
N1-3	1,28	0,26-6,29	0,759	1,81	0,23-14,12	0,573
Степень злокачественности						
G1-2	0,66	0,08-5,35	0,689	0,10	0,01-1,78	0,117
G3	Референтная группа					
Эффективность неоадьювантной химиотерапии по Miller-Payne						
I-IV степень	13,37	1,63-109,71	0,016	22,31	1,82-273,32	0,015
V степень	Референтная группа					
Оперативное вмешательство						
Мастэктомия	Референтная группа					
Органосохраняющая операция	1,44	0,35-5,83	0,614	5,60	0,76-41,54	0,092

Таким образом, в результате однофакторного регрессионного анализа Кокса было установлено статистически значимое влияние на вероятность возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1 двух факторов: варианта назначенной химиотерапии и факта достижения патоморфоза V степени по Miller-Payne после проведенной химиотерапии.

Многофакторный анализ подтвердил и уточнил результаты однофакторного анализа: более высокий риск рецидива при использовании Эрибулина с Карбоплатином по сравнению с использованием Паклитаксела с Карбоплатином (ОР 10,4 (95% ДИ 1,1-101,4), p = 0,044) и более низкий риск рецидива в случае достижения патоморфоза V по Miller-Payne по сравнению

с достижением I-IV степеней патоморфоза (ОР 22,3 (95% ДИ 1,8-273,3), $p = 0,015$).

Следует отметить, что результаты использования того или иного варианта используемой химиотерапии (Эрибулин и Карбоплатин или Паклитаксел и Карбоплатин) не имели статистической связи с достижением патоморфоза V по Miller-Payne ($\chi^2 = 1,048, p = 0,306$), что свидетельствует о независимом влиянии данных двух предикторов на риск возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1.

На рисунке 19 показаны стандартизированные кривые дожития, стратифицированные по двум предикторам – используемой схеме химиотерапии (Группа 3 и Группа 4) и достигнутого патоморфоза V по Miller-Payne в рамках многофакторной регрессионной модели Кокса.

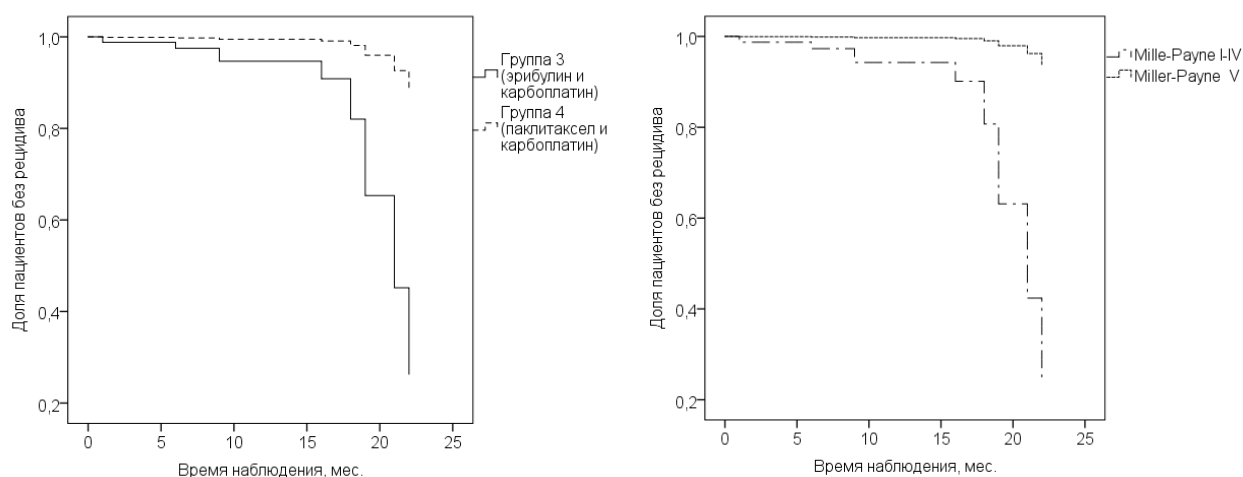


Рисунок 19. Кривые дожития, стандартизированные по используемой схеме химиотерапии и достигнутому патоморфозу V по Miller-Payne в рамках многофакторной регрессионной модели Кокса у пациентов с раком молочной железы без BRCA1-мутации

Как видно из рисунка, расхождение кривых дожития в большей степени выражено для достигнутого патоморфоза V по Miller-Payne по

сравнению с кривыми дожития для двух сравниваемых схем химиотерапии, что говорит о более существенном влиянии на вероятность рецидива именно этого предиктора. Данное предположение количественным образом подтверждается большим значением ОР для данного предиктора по сравнению с влиянием той или иной использованной схемы химиотерапии.

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлена более высокая эффективность схемы неoadьювантной химиотерапии с использованием Паклитаксела в сочетании с Карбоплатином по сравнению со схемой с использованием Эрибулина в сочетании с Карбоплатином в отношении риска возникновения рецидива после выполнения оперативного вмешательства у пациентов с раком молочной железы. Также выявлен независимый прогностический фактор, достоверно снижающий вероятность рецидива рака молочной железы без BRCA1-мутации – достижение патоморфоза V по Miller-Payne после проведения неoadьювантной химиотерапии.

1.4. Оценка безопасности неoadьювантной химиотерапии у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации

Оценка нежелательных явлений для когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы проводилась в двух временных точках: после 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC и после курса монохимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом. В когорте пациентов без мутации гена BRCA1 оценка нежелательных явлений проводилась в следующих четырех временных точках: после каждого из 4-х курсов химиотерапии Эрибулином с Карбоплатином или Паклитакселом с Карбоплатином.

У пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы токсичность после 4-х курсов FAC была высокой: нежелательные явления

диагностированы у 16 (72,7%) пациенток. Среди постцитостатических осложнений преобладала лейкопения 3 степени (7 больных или 31,8%), также наблюдались нейтропения 4 степени (2 или 9,1%), периферическая полинейропатия 3 степени (2 или 9,1%), тошнота 3 степени (одна больная или 4,5%), гиперферментемия 3 степени (одна женщина или 4,5%). При этом у 3-х пациенток наблюдались одновременно два нежелательных явления – сочетание лейкопении и нейропатии (одна больная), сочетание нейтропении и нейропатии (одна пациентка), и сочетание нейропатии и тошноты (одна пациентка).

Осложнения монохимиотерапии с использованием карбоплатина/паклитаксела у пациентов Группы 1 и Группы 2 представлена в таблице 25.

Таблица 25. Частота осложнений монохимиотерапии карбоплатином/паклитакселом в Группе 1 и в Группе 2

Нежелательные явления	N (%)	
	Группа 1	Группа 2
Отсутствовали	5 (41,7)	3 (33,3)
Лейкопения	2 (16,7)	1 (11,1)
Нейтропения	1 (8,3)	2 (22,2)
Тромбоцитопения	1 (8,3)	-
Нейропатия	1 (8,3)	1 (11,1)
Гиперферментемия	1 (8,3)	-
Сочетание лейкопении и нейтропении	1 (8,3)	1 (11,1)
Сочетание лейкопении и тромбоцитопении	-	1 (11,1)

В обеих группах нежелательные явления развились у большей части пациентов, причем в Группе 2 частота осложнений была выше, чем в Группе 1 (70% и 50% соответственно). Сравнение распространенности нежелательных явлений в Группе 1 и в Группе 2 не проводилось по причине невозможности использования критерия χ^2 Пирсона.

Таким образом, существенной разницы между монотерапией Карбоплатином и Паклитакселом в отношении риска нежелательных явлений выявлено не было.

Распространенность нежелательных явлений на фоне курсов химиотерапии у пациентов когорты рака молочной железы без BRCA1-мутации в группах терапии представлена в таблице 26.

Таблица 26. Частота нежелательных явлений после курсов химиотерапии Эрибулином с Карбоплатином или Паклитакселом с Карбоплатином в Группе 3 и в Группе 4

Нежела- тельные явления	Группа		N (%)							
			1-й курс		2-й курс		3-й курс		4-й курс	
	3	4	3	4	3	4	3	4		
Отсутствовали	12 (50)	22 (59,5)	4 (16,7)	18 (48,6)	7 (29,2)	16 (43,2)	5 (21,7)	11 (29,7)		
Лейкопения	3 (12,5)	2 (5,4)	6 (25)	4 (10,8)	8 (33,3)	6 (16,2)	3 (13)	5 (13,5)		
Нейтропения	6 (25)	7 (18,9)	12 (50)	9 (24,3)	4 (16,7)	8 (21,6)	5 (21,7)	11 (29,7)		
Тромбоцитопения	-	-	1 (4,2)	1 (2,7)	3 (12,5)	-	1 (4,3)	-		
Нейропатия	-	-	-	-	-	-	-	1 (2,7)		
Гиперферментемия	-	1 (2,7)	-	-	1 (4,2)	1 (2,7)	-	3 (8,1)		
Тошнота, рвота	1 (4,2)	3 (8,1)	-	4 (10,8)	-	2 (5,4)	1 (4,3)	3 (8,1)		
Алопеция	-	1 (2,7)	-	1 (2,7)	-	3 (8,1)	-	1 (2,7)		
Сочетание лейкопении и нейтропении	-	-	1 (4,2)	-	1 (4,2)	1 (2,7)	6 (26,1)	2 (5,4)		
Сочетание нейтропении и тошноты, рвоты	1 (4,2)	-	-	-	1 (4,2)	-	1 (4,3)	-		
Сочетание нейтропении и трансамината	1 (4,2)	-	-	-	-	-	-	-		
Сочетание лейкопении, нейтропении и трансамината	-	1 (2,7)	-	-	-	-	-	-		
Сочетание лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении	-	-	-	-	-	-	1 (4,3)	-		

Таким образом, на фоне 4-х курсов химиотерапии Эрибулином в сочетании с Карбоплатином или Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином частота нежелательных явлений варьировала от 17% до 83%, среди осложнений преобладали лейкопения и нейтропения. Следует отметить, что после 4-го курса химиотерапии у 26% пациентов Группы 3 было зарегистрировано сочетание лейкопении и нейтропении.

Сравнение распространенности нежелательных явлений в Группе 3 и 4 представлено в таблице 27.

Таблица 27. Сравнение распространенности нежелательных явлений в Группе 3 и Группе 4

Показатель	N (%)			
	Группа 3		Группа 4	
	Зарегистрированы нежелательные явления	Нежелательных явлений не было	Зарегистрированы нежелательные явления	Нежелательных явлений не было
Курс 1	12 (50)	12 (50)	15 (40,5)	22 (59,5)
χ^2	0,528			
p	0,467			
Курс 2	20 (83,3)	4 (16,7)	19 (51,4)	18 (48,6)
χ^2	6,458			
p	0,011			
Курс 3	17 (70,8)	7 (29,2)	21 (56,8)	16 (43,2)
χ^2	1,228			
p	0,268			
Курс 4	18 (78,3)	5 (21,7)	26 (70,3)	11 (29,7)
χ^2	0,463			
p	0,496			

Как видно из представленной таблицы, после каждого курса химиотерапии в Группе 3 частота нежелательных явлений была выше, чем в Группе 4, хотя статистически значимые различия между группами были выявлены только в одной точке наблюдения – после 2-го курса химиотерапии.

Для того, чтобы оценить совокупную частоту нежелательных явлений в группах наблюдения пациентов без мутации гена BRCA1, была рассчитана

кумулятивная частота нежелательных явлений по группам, которая представляла собой отношение суммы всех случаев нежелательных явлений, зарегистрированных в группе наблюдения, к количеству моментов наблюдения каждого из пациентов. Число случаев наблюдения, в свою очередь, рассчитывалось как произведение количества пациентов в группе и количества курсов химиотерапии.

Таким образом, в данном случае кумулятивная частота осложнений рассчитывалась как отношение суммарного количества зарегистрированных случаев нежелательных явлений к потенциально максимальному количеству случаев нежелательных явлений, при котором у каждого пациента после каждого курса химиотерапии развилось бы осложнение (67 случаев нежелательных явлений из 95 возможных для Группы 3 и 81 случай нежелательных явлений из 148 возможных для Группы 4).

В результате сравнения кумулятивной частоты нежелательных явлений было выявлено, что риск развития нежелательных явлений в Группе 3 был статистически значимо выше, чем в Группе 4 ($\chi^2 = 6,064$, $p = 0,007$).

Таким образом, в отношении частоты осложнений в когорте пациентов с ТНРМЖ без мутации гена BRCA1 химиотерапия Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином была статистически значимо безопаснее, чем химиотерапия Эрибулином в сочетании с Карбоплатином.

Схемы терапии сравнивались между собой по показателям эффективности – уменьшение размера опухоли (суррогатный показатель), достижение полного регресса (истинный показатель), достижение V степени лечебного патоморфоза (истинный показатель), меньшая частота рецидивирования (истинный показатель), а также по показателям безопасности – числу нежелательных явлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным заболеванием, которое генетически делится на подтипы, традиционно определяющиеся как люминальный А и люминальный В, базальноподобный и HER2-обогащенный (HER-enriched). Молекулярно-генетические исследования на предмет founder-мутаций в генах репарации ДНК позволяют выделить наследственный рак молочной железы, частота встречаемости которого по данным различных авторов составляет от 5 до 10%.

К настоящему времени подробно описаны и представлены несколько мутаций в генах, которые отвечают за генетически детерминированный РМЖ и рак яичников. Наиболее известными из них являются BRCA1 и BRCA2 ([B][R]east [C][A]ncer – рак молочной железы) и TP53. Дисфункция генов BRCA1 и BRCA2 приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов. По патоморфологическим характеристикам BRCA1-ассоциированные опухоли чаще, чем спорадические, соответствуют трижды-негативному биологическому подтипу, характеризуются высокой степенью гистологической злокачественности, лимфоцитарной инфильтрацией, высокой частотой спонтанных некрозов.

Несмотря на то, что объективный ответ у больных трижды-негативным раком (ТНРМЖ) на фоне неoadьювантного лечения выше по сравнению с другими биотипами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты, в целом, хуже. Этот термин носит название «парадокс ТНРМЖ». Но у пациенток с полным патоморфологическим регрессом показатели выживаемости по сравнению с «не-ТНРМЖ» сходные, тогда как выживаемость трижды-негативного типа с «остаточной опухолью» на фоне неoadьювантной полихимиотерапии остается низкой. Подобное явление при трижды-негативном подтипе можно объяснить сохранением химиорезистентных остаточных клеток опухоли в связи с отсутствием на их

поверхности «мишеней» для стандартных режимов системной гормоно- и иммунотерапии. На фоне неoadьювантного лечения число полных патоморфологических регрессов коррелирует с показателем общей выживаемости и позволяет адаптировать наиболее эффективные стандартные режимы и использовать новые варианты терапии.

Проведенное исследование позволяет определить стратегию и пути оптимизации лечения, направленного на BRCA-опосредованный путь, отвечающий как за гибель злокачественной клетки, так и за эффективность лечения.

Целью работы стала оценка эффективности неoadьювантного лечения больных ТНPMЖ, ассоциированным с мутацией в гене BRCA (в частности, BRCA1), по отношению к больным ТНPMЖ без данной мутации.

В настоящее исследование были включены сведения о 84 пациентках, которым проводилось лечение в ФГБУ "НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова" Минздрава России в период с 2015-2017 гг. Возраст женщин составлял от 28 до 76 лет, медиана возраста – 44 года (Q_1 (минимальное значение) = 38 лет, Q_2 (максимальное значение) = 57 лет).

В работе использованы поперечное и проспективное когортное исследования. В рамках поперечного анализа проводилось рассмотрение данных, собранных на момент начала наблюдения включенных в изучение пациенток. ДНК венозной крови больных была использована для выделения повторяющихся мутаций в гене BRCA1 (BRCA1 c.5266dupC, BRCA1 c.4034delA, BRCA1 c.68_69delAG) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Генетическая оценка выполнена с применением термоциклера iCycler iQ Real Time Detection System (Bio-Rad) и DTime (ДНК-технология) в режиме реального времени (Real-time PCR). Анализ и результаты оценивались по графикам амплификации и кривой плавления. Мутация гена BRCA1 была выявлена у 23 (27,4%) больных PMЖ. Мутация не обнаружена в 61 (72,6%) случаев.

Этапами проспективного когортного исследования стали периоды проведения неoadьювантной химиотерапии, оперативного вмешательства и последующего наблюдения.

В зависимости от проводимой неoadьювантной химиотерапии пациентки были разделены на 2 когорты по 2 группы в каждой:

1. Когорта пациентов с ТНРМЖ, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Группа 1: в группу включены больные, получившие в неoadьювантном режиме 4 цикла химиотерапии по схеме FАC, монокимиотерапию Паклитакселом еженедельно с последующим хирургическим лечением.

Группа 2: в данную группу вошли сведения о пациентках, получивших в неoadьювантном режиме 4 цикла химиотерапии FАC, монокимиотерапию Карбоплатином АUC2 (АUC 2,0 мг/мл/мин) с последующим хирургическим лечением.

2. Когорта пациентов с ТНРМЖ без мутации гена BRCA1.

Группа 3: в группу вошли данные о женщинах, получивших в неoadьювантном режиме Эрибулин в сочетании с Карбоплатином при АUC6 с последующим хирургическим лечением.

Группа 4: в данную часть исследования включены пациентки, лечившиеся в неoadьювантном режиме Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином АUC6 с последующим хирургическим лечением.

После проведения химиотерапии всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объемах мастэктомии или органосохраняющей операции.

Мутация гена BRCA1 была выявлена у 23 (27,4%) больных РМЖ. Мутация не обнаружена в 61 (72,6%) случаев.

При сравнении когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и когорты пациентов с раком молочной железы без BRCA1-мутации в разрезе особенностей опухоли и проведенного лечения выявлено, что распределение изучаемых признаков в сравниваемых когортах различалось в отношении размера опухоли по классификации TNM и в отношении используемого типа оперативного вмешательства. В группе с раком молочной железы без BRCA1-мутации чаще встречались пациентки с размером опухоли более 5 см в наибольшем измерении (10 или 16,4%) и с образованием, распространяющимся на грудную стенку и/или кожу (9 или 14,8%). Регионарные метастазы были поражены в одинаковом проценте случаев в обеих когортах (73,9% и 72,1%). Ни у одной из включенных в исследование пациенток не было отдаленного метастазирования, все опухоли относились к категории M0 по классификации TNM. В 8 (34,8%) наблюдениях BRCA1-ассоциированного рака молочной железы и 15 (24,6%) РМЖ без BRCA1-мутации выявлена стадия IIА (T0-1N1M0, T2N0M0). У трети (7 или 30,4% и 23 или 37,7% соответственно) женщин диагностирована стадия IIВ (T2N1M0, T3N0M0). Стадии IIIА (T0-2N2M0, T3N1-2M0), IIIВ (T4N0-2M0) и IIIС (T0-4N3M0) диагностированы в 7 (30,4%) и 11 (18%), 0 и 7 (11,5%), одном (4,3%) и 5 (8,2%) случаях соответственно. У большинства пациентов обеих когорт (87% и 86,9%) обнаружена высокая степень злокачественности опухоли (G3). Отсутствовали рецепторы к эстрогенам у 17 (73,9%) больных BRCA1-ассоциированным РМЖ и у 55 (90,2%) без BRCA1-мутации, к прогестерону – у 5 (21,7%) и 4 (6,6%) соответственно, к HER2 – у 17 (73,9%) и 48 (78,7%) больных соответственно. В 2 раза чаще в когорте без BRCA1-мутации были выполнены мастэктомии (42 или 68,9%), в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ таких операций было 6 (31,6%).

Для того чтобы обеспечить возможность более точного сравнения рассматриваемых когорт по ряду признаков с целью повышения мощности

используемых статистических критериев было проведено укрупнение выборок путем объединения категорий. Такое увеличение размеров групп оказалось возможным провести для размера опухоли (Т), наличия регионарных метастазов (N) и стадии заболевания.

Таким образом, в результате анализа при раке молочной железы без BRCA1-мутации выявлен статистически значимо больший размер опухолевого узла по классификации TNM по сравнению с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы ($\chi^2 = 5,898, p = 0,015$).

Таким образом, у включенных в исследование пациенток обнаружен статистически значимо меньший размер опухоли при BRCA1-ассоциированном раке молочной железы по сравнению с раком молочной железы без BRCA1-мутации ($p < 0,05$).

Медиана значения индекса пролиферативной активности опухоли Ki-67 для пациентов с выявленной мутацией гена BRCA1 составила 82,5% ($Q_1 = 80\%$; $Q_3 = 90\%$), медиана показателя для пациентов без данной мутации также была равна 80% ($Q_1 = 54,5\%$; $Q_3 = 90\%$), но нижний квартиль (Q_1) имел значение существенно меньше по сравнению с пациентами без мутации данного гена. Несмотря на то, что различия между группами не были статистически значимыми ($z = -0,987, p = 0,324$), нельзя исключить тенденцию более высоких значений индекса пролиферативной активности у пациентов с мутацией гена BRCA1.

В процессе анализа данных были выявлены расхождения между пациентами с наличием и отсутствием мутации гена BRCA1 в значении индекса Ki-67 при различных степенях злокачественности опухоли. У пациенток с мутацией гена BRCA1 выявлена статистически значимая связь между пролиферативной активностью опухоли и степенью ее злокачественности по градации Bloom-Richardson в отличие от пациентов без данной мутации. У больных с BRCA1-мутацией при максимальной степени злокачественности (G3) наблюдались и максимальные значения индекса Ki-

67, в то время как у пациентов без мутации данной взаимосвязи выявлено не было. По результатам использования критерия корреляции Спирмена, данная связь была статистически значимой и имела среднюю силу ($\rho = 0,448$, $p = 0,032$). При мутации в гене BRCA1 более четко ассоциированы степень злокачественности и пролиферативная активность опухоли. Статистически значимая связь была найдена даже, несмотря на относительно небольшой объем выборки (всего 23 наблюдения).

Оценка эффективности неадьювантной химиотерапии у больных РМЖ, ассоциированным с мутацией гена BRCA1 (Группа 1 и Группа 2) и пациентов с РМЖ без данной мутации (Группа 3 и Группа 4) проводилась путем анализа динамики размера опухоли после курсов химиотерапии, клинического эффекта и достигнутой степени патоморфоза по Miller-Payne.

Группы 1 и 2 и Группы 3 и 4 сопоставимы по всем оцениваемым показателям. Статистическое сравнение Группы 1 с Группой 2 и Группы 3 с Группой 4 с помощью критерия χ^2 Пирсона по данным характеристикам не проводилось вследствие невыполнения условий применения критерия по причине малого числа наблюдений в сравниваемых выборках. Различий также не было найдено и в отношении возраста пациентов: $z = -0,363$, $p = 0,722$ для Группы 1 и Группы 2; $z = -0,473$, $p = 0,636$ для Группы 3 и Группы 4. При сравнении групп в разрезе значений индекса Ki-67 на момент начала наблюдения статистически значимых различий между Группами 1 и 2 найдено не было ($z = -0,034$, $p = 0,974$), но было обнаружено, что в Группе 3 значение индекса Ki-67 на момент начала наблюдения было несколько ниже, чем в Группе 4: 70% ($Q_1 = 30\%$; $Q_3 = 90\%$) и 80% ($Q_1 = 75\%$; $Q_3 = 90\%$) соответственно ($z = -2,295$, $p = 0,022$).

Таким образом, сравнение характеристик Группы 1 с Группой 2 и Группы 3 с Группой 4 не выявило существенных различий между ними. Это позволило в рамках когортного исследования оценить результаты проведенной химиотерапии.

В отношении пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы оценка динамики размера опухоли на фоне химиотерапии проводилась в двух временных точках: после 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC и после курса монокимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом. После 4-х циклов FAC, которая проводилась у всех пациентов (без разделения на Группу 1 и Группу 2) наблюдался существенный регресс размера опухоли: по данным УЗИ с 23 ($Q_1 = 19$ мм; $Q_3 = 28$ мм) до 15 ($Q_1 = 10,5$ мм; $Q_3 = 21,5$ мм) мм, по данным маммографии с 25 ($Q_1 = 21$ мм; $Q_3 = 31$ мм) до 15 ($Q_1 = 11$ мм; $Q_3 = 21,5$ мм) мм и по данным ОФЭКТ-КТ с 28 ($Q_1 = 23$ мм; $Q_3 = 36$ мм) до 19 ($Q_1 = 11,5$ мм; $Q_3 = 25$ мм) мм.

После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC пациентки получали либо монокимиотерапию Карбоплатином (Группа 1) либо монокимиотерапию Паклитакселом (Группа 2), после чего оценивалась динамика размера опухоли во второй временной точке. После курса монокимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом также наблюдалось уменьшение размеров опухоли, причем в Группе 1 оно было статистически значимым по данным всех трех методов визуализации ($z = -2,354$, $p = 0,019$ при УЗИ; $z = -2,137$, $p = 0,033$ при маммографии; $z = -2,627$, $p = 0,009$ при ОФЭКТ-КТ), а в Группе 2 – только по данным УЗИ ($z = -2,120$, $p = 0,034$), в то время как оценка динамики по результатам «эталонного» метода (ОФЭКТ-КТ) не показала статистически значимых различий между размерами опухоли на момент начала и окончания курса монокимиотерапии ($z = -1,719$, $p = 0,086$).

При сравнении динамики размера опухоли в Группе 1 и 2 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ статистически значимых различий между группами выявлено не было ($z = -0,994$, $p = 0,320$, $z = -0,342$, $p = 0,732$ и $z = -0,381$, $p = 0,703$ соответственно). То есть, после обоих вариантах монокимиотерапии удавалось достичь сходного эффекта.

Таким образом, в когорте пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы на фоне химиотерапии наблюдалось статистически значимое уменьшение размера опухоли как после 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC, так и после применения монокимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом, причем более выраженный эффект наблюдался в группе монокимиотерапии карбоплатином.

У пациентов, больных раком молочной железы, без BRCA1-мутации оценка динамики размера опухоли проводилась только в одной временной точке – после 4-х курсов химиотерапии Эрибулином и Карбоплатином (Группа 3) или Паклитакселом и Карбоплатином (Группа 4).

После 4-х курсов химиотерапии Эрибулином и Карбоплатином (Группа 3) или Паклитакселом и Карбоплатином (Группа 4) наблюдалось выраженное статистически значимое уменьшение размеров опухоли ($p < 0,001$ для обеих групп), что подтвердилось при использовании всех трех методов визуализации – УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ.

При сравнении динамики размера опухоли в Группе 3 и Группе 4 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ статистически значимых различий между группами выявлено не было ($z = -1,270$, $p = 0,204$, $z = -0,525$, $p = 0,600$ и $z = -0,578$, $p = 0,563$ соответственно). То есть, использование Эрибулина и Паклитаксела в комбинации с Карбоплатином оказывало сходный эффект.

Таким образом, как в когорте пациентов с мутацией гена BRCA1, так и в когорте пациентов без данной мутации на фоне использованных схем химиотерапии наблюдалось существенное статистически значимое уменьшение размеров опухоли.

Все методы химиотерапии оказались эффективными в отношении суррогатного показателя размера опухоли. По результатам анализа мы не получили данных, которые позволили бы предположить, что наличие мутации гена BRCA1 потенциально связано с химиорезистентностью злокачественного процесса. Хотя тот факт, что мы применяем для двух

когорт совершенно разные схемы химиотерапии с вариациями только внутри каждой из них, не позволяет принять вывод из предыдущего предложения без сомнения.

По результатам оценки клинического эффекта после проведения 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы стабилизация наблюдалась у 3 пациентов (15%), частичный регресс – у 12 пациентов (60%), в то время как полный регресс выявлен только у 5 пациентов (25%). Таким образом, после проведения 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC наиболее благоприятный эффект отмечен у $\frac{1}{4}$ пациентов с раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Полный регресс опухоли в Группе 1 и в Группе 2 наблюдался в различном числе случаев (63,6% и 77,8% соответственно), но уровень статистической значимости различий между группами не рассчитывался по причине невыполнения условий применения критерия χ^2 Пирсона. В Группе 3 и в Группе 4 доля пациентов, у которых был достигнут полный регресс, составила 50% и 51,4% соответственно. Различия между группами не были статистически значимыми ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,918$).

Таким образом, у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы в обеих сравниваемых группах имел место сходный клинический эффект – полный регресс опухоли наблюдался у большинства пациентов, получавших оцениваемые последовательные курсы химиотерапии, и данный эффект превосходил результаты лечения пациентов без мутации гена BRCA1, у которых полный регресс опухоли достигался только в половине случаев.

Так как у пациентов с мутацией гена BRCA1 ожидается более агрессивное течение заболевания, то более выраженный эффект химиотерапии в отношении полного регресса опухоли косвенно свидетельствует в пользу высокой эффективности схем терапии,

использованных в Группях 1 и 2 по сравнению со схемами терапии, использованными в Группях 3 и 4. Следовательно, BRCA-ассоциированный РМЖ является более химиочувствительным.

Помимо клинического эффекта, после проведения курсов химиотерапии по результатам исследования операционного материала оценивалась степень лечебного патоморфоза по Miller-Payne, причем под благоприятным эффектом после химиотерапии подразумевалась только V степени патоморфоза.

В когорте с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы частота достижения V степени патоморфоза по Miller-Payne у пациентов Группы 2 была больше, чем у пациентов Группы 1 (85,7% и 63,6% соответственно), но уровень статистической значимости различий между группами не рассчитывался по причине невыполнения условий применения критерия χ^2 Пирсона. В когорте пациентов без мутации гена BRCA1 частота достижения лечебного патоморфоза V степени была существенно ниже: различия между Группами 3 и 4 были статистически не значимыми ($\chi^2 = 1,048$, $p = 0,306$).

Таким образом, достижение V степени патоморфоза в результате проведения химиотерапии значительно чаще наблюдалось в когорте пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы.

Период наблюдения за пациентами с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы групп сравнения составил от 1 до 22 месяцев. В Группе 2 рецидивов заболевания выявлено не было, в то время как в Группе 1 через 11 месяцев от начала наблюдения в послеоперационном рубце диагностирован один рецидив.

Сравнение Групп 1 и 2 показало отсутствие различия между кривыми дожития при использовании всех трех критериев: логрангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Tarone-Ware (для всех критериев $\chi^2 = 1,000$, $p = 0,317$).

Таким образом, в отношении рецидивирования BRCA1-ассоциированного рака молочной железы статистически значимых различий между Группами 1 и 2 выявлено не было.

Полученные данные, вероятно, связаны с незначительным количеством зарегистрированных исходов и небольшой когортой групп сравнения (т.е. низкой статистической мощностью исследования в данном случае).

Период проспективного наблюдения за пациентами с раком молочной железы без BRCA1-мутации также составил от 1 до 22 месяцев. В течение данного периода наблюдения в Группе 3 рецидивы диагностированы у 7-ми пациенток из 24-х (29,2%), в Группе 4 – у 2-х больных из 35-ти (5,4%). При сравнении частоты возникновения рецидивов в группах без учета времени наблюдения с помощью точного критерия Фишера различия оказались статистически значимыми ($p = 0,022$).

Рассчитанная медиана выживаемости для возникновения рецидива в Группе 4 составила 21 месяц, в Группе 3 данный показатель не рассчитывался, так как не наблюдалось достаточного количества случаев рецидивов в течение указанного срока наблюдения: к концу периода наблюдения изучаемые исходы были зарегистрированы менее, чем у 50% выборки пациентов.

При сравнении Групп 3 и 4 были выявлены статистически значимые различия между кривыми дожития при использовании логрангового критерия ($\chi^2 = 5,477$, $p = 0,019$), в то время как значения критериев Бреслоу и Tarone-Ware статистически значимых различий не продемонстрировали ($\chi^2 = 0,890$, $p = 0,346$ и $\chi^2 = 2,450$, $p = 0,117$ соответственно). Данный факт объясняется тем, что логранговый критерий выявляет различия, если кривые выживаемости сразу расходятся и не пересекаются, в то время как критерий Бреслоу в большей степени предназначен для выявления ранних межгрупповых различий.

Таким образом, базисный анализ выживаемости позволил выявить статистически значимые различия между Группами 3 и 4 в отношении риска рецидива опухоли с течением времени.

В связи с тем, что на вероятность рецидива рака молочной железы прямо и косвенно влияет широкий спектр факторов, в том числе степень злокачественности опухоли, размер опухоли, наличие регионарного метастазирования, успешность проведенной неoadъювантной химиотерапии и оперативного вмешательства, для уточнения влияния именно варианта химиотерапии на частоту и время наступления рецидива был проведен регрессионный анализ Кокса, в модель которого в качестве предикторов были включены переменные, определяющие вышеперечисленные факторы.

Полученная многофакторная модель была статистически значимой ($-2LL = 36,398$, $\chi^2 = 15,914$, $df = 6$, $p = 0,014$).

В результате однофакторного регрессионного анализа Кокса было установлено статистически значимое влияние на вероятность возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1 двух факторов: варианта назначенной химиотерапии и факта достижения патоморфоза V степени по Miller-Payne после проведенной химиотерапии.

Многофакторный анализ подтвердил и уточнил результаты однофакторного анализа: более высокий риск рецидива при использовании эрибулина с карбоплатином по сравнению с использованием паклитаксела с карбоплатином (ОР 10,4 (95% ДИ 1,1-101,4), $p = 0,044$) и более низкий риск рецидива в случае достижения патоморфоза V по Miller-Payne по сравнению с достижением I-IV степеней патоморфоза (ОР 22,3 (95% ДИ 1,8-273,3), $p = 0,015$).

Следует отметить, что результаты использования того или иного варианта химиотерапии (Эрибулин и Карбоплатин или Паклитаксел и Карбоплатин) не имели статистической связи с достижением патоморфоза V по Miller-Payne ($\chi^2 = 1,048$, $p = 0,306$), что свидетельствует о независимом

влиянии данных двух предикторов на риск возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1.

Расхождение кривых дожития в большей степени выражено для достигнутого патоморфоза V по Miller-Payne по сравнению с кривыми дожития для двух сравниваемых схем химиотерапии, что говорит о более существенном влиянии на вероятность рецидива именно этого предиктора. Данное предположение количественным образом подтверждается большим значением ОР для данного предиктора по сравнению с влиянием той или иной использованной схемы химиотерапии.

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлена более высокая эффективность схемы неoadьювантной химиотерапии с использованием Паклитаксела в сочетании с Карбоплатином по сравнению со схемой с использованием Эрибулина в сочетании с Карбоплатином в отношении риска возникновения рецидива после выполнения оперативного вмешательства у пациентов с раком молочной железы. Также выявлен независимый прогностический фактор, достоверно снижающий вероятность рецидива рака молочной железы без BRCA1-мутации – достижение патоморфоза V по Miller-Payne после проведения неoadьювантной химиотерапии.

Оценка нежелательных явлений для когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы проводилась в двух временных точках: после 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC и после курса монохимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом. В когорте пациентов без мутации гена BRCA1 нежелательные явления оценивались в следующих четырех временных точках: после каждого из 4-х курсов химиотерапии Эрибулином с Карбоплатином или Паклитакселом с Карбоплатином.

У пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы токсичность после 4-х курсов FAC была ожидаемо высоко встречаемая: нежелательные явления диагностированы у 16 (72,7%) пациенток. Среди

постцитостатических осложнений преобладала лейкопения (7 больных или 31,8%), также наблюдались нейтропения (2 или 9,1%), периферическая полинейропатия (2 или 9,1%), тошнота (одна больная или 4,5%), гиперферментемия (одна женщина или 4,5%). При этом у 3-х пациенток наблюдались одновременно два нежелательных явления – сочетание лейкопении и нейропатии (одна больная), сочетание нейтропении и нейропатии (одна пациентка), и сочетание нейропатии и тошноты (одна пациентка). В обеих группах нежелательные явления развились у большей части пациентов, причем в Группе 2 частота осложнений была выше, чем в Группе 1 (70% и 50% соответственно). Сравнение распространенности нежелательных явлений в Группе 1 и в Группе 2 не проводилось по причине невозможности использования критерия χ^2 Пирсона.

Таким образом, существенной разницы между монотерапией Карбоплатином и Паклитакселом в отношении риска нежелательных явлений выявлено не было.

Частота нежелательных явлений на фоне курсов химиотерапии у пациентов когорты рака молочной железы без BRCA1-мутации в группах терапии варьировала от 17% до 83%, среди осложнений преобладали лейкопения и нейтропения. Следует отметить, что после 4-го курса химиотерапии у 26% пациентов Группы 3 было зарегистрировано сочетание лейкопении и нейтропении. Следует отметить, что после каждого курса химиотерапии в Группе 3 частота нежелательных явлений была выше, чем в Группе 4, хотя статистически значимые различия между группами были выявлены только в одной точке наблюдения – после 2-го курса химиотерапии.

Для того, чтобы оценить совокупную частоту нежелательных явлений в группах наблюдения пациентов без мутации гена BRCA1, была рассчитана кумулятивная частота нежелательных явлений по группам, которая представляла собой отношение суммарного количества зарегистрированных

случаев нежелательных явлений к потенциально максимальному количеству случаев нежелательных явлений, при котором у каждого пациента после каждого курса химиотерапии развилось бы осложнение (67 случаев нежелательных явлений из 95 возможных для Группы 3 и 81 случай нежелательных явлений из 148 возможных для Группы 4).

В результате сравнения кумулятивной частоты нежелательных явлений было выявлено, что риск развития нежелательных явлений в Группе 3 был статистически значимо выше, чем в Группе 4 ($\chi^2 = 6,064$, $p = 0,007$).

Таким образом, в отношении частоты осложнений в когорте пациентов, больных раком молочной железы без мутации гена BRCA1, химиотерапия Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином была статистически значимо безопаснее, чем химиотерапия Эрибулином в сочетании с Карбоплатином.

Схемы терапии сравнивались между собой по показателям эффективности – уменьшение размера опухоли (суррогатный показатель), достижение полного регресса (истинный показатель), достижение V степени лечебного патоморфоза (истинный показатель), меньшая частота рецидивирования (истинный показатель), а также по показателям безопасности – числу нежелательных явлений.

Несмотря на прогресс в лечении трижды-негативного рака молочной железы, химиотерапия на основе антрациклинов и таксанов остается стандартом. Платиновые агенты, а также агенты, ингибирующие PARP (poly(ADP-ribose) polymerase – поли(АДФ-рибоза) полимеразы), обеспечивают полный патоморфологический ответ в различных клинических испытаниях, главным образом, в когорте BRCA-ассоциированного РМЖ. Классификация ТНРМЖ с использованием молекулярного профиля показала, что этот биотип представляет собой гетерогенную группу, которая объясняет отсутствие преимуществ в показателях выживаемости после использования экспериментальных препаратов, проверенных в нескольких клинических испытаниях. Все имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости

проведения клинических исследований, основанных на биологии, в которых пациентам с трижды-негативным РМЖ необходимо применять лечение, основанном на молекулярном профиле опухоли.

Эта работа дает одно из первых подтверждений того, что ТНРМЖ – это особый подтип РМЖ, характеризующийся не только неблагоприятными прогностическими особенностями, но и разнообразной биологией опухоли, против которой следует использовать новые терапевтические средства.

ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНРМЖ после неoadъювантной химиотерапии препаратами Карбоплатин/Паклитаксел частота V степени патоморфоза по Miller-Payne составила 57 %. В группе пациентов ТНРМЖ без данной мутации после неoadъювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин/ Паклитаксел и Карбоплатин частота V степени патоморфоза по Miller-Payne составила 46%.
2. В группе с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы частота достижения V степени патоморфоза по Miller-Payne у пациентов после неoadъювантной химиотерапии препаратом Карбоплатин была больше, чем у пациентов после неoadъювантной химиотерапии препаратом Паклитаксел (85,7% и 63,6% соответственно), но уровень статистической значимости различий между группами не рассчитывался по причине невыполнения условий применения критерия χ^2 Пирсона.
3. В группе пациентов без мутации гена BRCA1 частота достижения лечебного патоморфоза V степени по Miller-Payne была существенно ниже. Различия между группой пациентов после неoadъювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин и группой пациентов после неoadъювантной химиотерапии препаратами

Паклитаксел и Карбоплатин были статистически незначимыми ($\chi^2 = 1,048, p = 0,306$).

4. В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ частота возникновения рецидивов составила 4 %. В группе пациентов ТНPMЖ без данной мутации частота возникновения рецидивов составила 15%.
5. У пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ токсичность после 4-х курсов НХТ по схеме FAC была высокой (72,7%); существенной разницы между монотерапией Карбоплатином и Паклитакселом в отношении риска нежелательных явлений выявлено не было. В когорте пациентов с ТНPMЖ без мутации гена BRCA1 химиотерапия Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином была статистически значимо безопаснее, чем химиотерапия Эрибулином в сочетании с Карбоплатином (70% и 50%, соответственно).
6. В результате однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса было установлено статистически значимое влияние на вероятность возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1 двух факторов: более высокий риск рецидива при использовании Эрибулина с Карбоплатином по сравнению с использованием Паклитаксела с Карбоплатином и более низкий риск рецидива в случае достижения патоморфоза V по Miller-Payne по сравнению с достижением I-IV степеней патоморфоза. Многофакторный анализ подтвердил и уточнил результаты однофакторного анализа: более высокий риск рецидива при использовании эрибулина с карбоплатином по сравнению с использованием паклитаксела с карбоплатином (ОР 10,4 (95% ДИ 1,1-101,4), $p = 0,044$) и более низкий риск рецидива в случае достижения патоморфоза V по Miller-Payne по сравнению с достижением I-IV степеней патоморфоза (ОР 22,3 (95% ДИ 1,8-273,3), $p = 0,015$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Обладая более агрессивным течением заболевания, BRCA1-ассоциированный рак молочной железы имеет выраженную чувствительность к лекарственному цитостатическому лечению, что дает основания начинать программу с высокоэффективной дозо-зависимой неoadьювантной полихимиотерапии.

При отсутствии полного патоморфологического регресса опухоли трижды-негативного фенотипа с целью снижения риска возникновения рецидива заболевания необходимо интенсифицировать адьювантное лечение с использованием в схемах препаратов, отличных от примененных в неoadьювантном лечении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Артамонова Е. В. Трудности в лечении больных раком молочной железы в России: резолюция по итогам Экспертного Совета / В.А. Горбунова, Н.В. Жуков, Л.В. Манзюк, А.Г. Манихас, Р.М. Палтуев, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, М.Б. Стенина, С.А. Тюляндин, В.А. Чубенко // Современная Онкология. – 2014. – № 2. – С. 10-14
2. Гржибовский А.М. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и Здоровоохранение. – 2016. – №3. – С. 5-25.
3. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – № 4. С. 258-264
4. Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А. Наследов // СПб.: Питер. – 2011. — 400 с.
5. Семиглазов В.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы / Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазова // М: «АБВ-пресс». – 2013. – С. 234.
6. Топузов Э.Э. «Неoadьювантная химиотерапия в комплексном лечении рака молочной железы»-1992.
7. Шарашова, Е.Е. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е.

- Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2017. – №5. – С. 5-28.
8. Abramson, V.G. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy / V.G. Abramson, B.D. Lehmann, T.J. Ballinger, T.J., J.A. Pietenpol // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – pp. 8-16.
 9. Aittomaki, S. Therapeutic targeting of the Jak/STAT pathway / S. Aittomaki, M. Pesu // *Basic Clin Pharmacol Toxicol* . – 2014. – Vol.114. – pp.18-23.
 10. Alberti, S. Biochemical characterization of Trop-2, a cell surface molecule expressed by human carcinomas: formal proof that the monoclonal antibodies T16 and MOv-16 recognize Trop-2/ S. Alberti, S. Miotti, M. Stella [et al.]// *Hybridoma*. – 1992. – Vol.11. – pp.539-545.
 11. Al-Hussaini, H. Notch signaling pathway as a therapeutic target in breast cancer / H. Al-Hussaini, D. Subramanyam, M. Reedijk [et al.]// *Mol. Cancer Ther.* – 2011. – Vol.10. – pp.9-15.
 12. Ambrogi, F. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival / F. Ambrogi// *PLoS One*. – 2014. – Vol.9. – pp. 93-96.
 13. Anders, C.A. PARP Inhibition: —Targeted Therapy for Triple Negative Breast Cancer / C.A. Anders, E.P. Winer, J.M. Ford [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2010. – Oct. 1. - Vol. 16(19). – pp. 4702–4710.
 14. Atchley, D.P. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer / D.P. Atchley, C.T. Albarracin, A. Lopez [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(26). – pp. 4282–4288.
 15. McLornan, D.P. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer /D.P. McLornan, A. List, G.N.Mufti // *Med.* – 2014. –Vol.18. – pp.1725-1735.
 16. Balko, J.M. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets/ J.M. Balko, J.M. Giltane , K. Wang [et al.] // *Cancer Discov.* – 2014. – Vol.4. – pp.232-245.

17. Turner, N.C. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype/ N.C. Turner , J.S. Reis-Filho // *Oncogene*. – 2006. – Vol.43.- pp.5846-53
18. Banerji, S. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes/ K. Cibulskis, C. Rangel-Escareno [et al.]// *Nature*. – 2012. – Vol.486. – pp.405-409.
19. Baselga, J. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer/ J. Baselga, P. Gomez, R. Greil [et al.]// *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol.31. – pp.2586-2592.
20. Boyle, P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations / P. Boyle // *Ann. Oncol*. – 2012. – Vol. 23(6). – pp. 7–12.
21. Burstein, M.D. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer / M.D. Burstein, A. Tsimelzon, G.M. Poage [et al.] // *Clin. Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21. – pp. 1688–1698.
22. Byrski, T. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy / T. Byrski, J. Gronwald, T. Huzarski [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2010. – Vol. 28(3). – pp. 375–379.
23. Byrski, T. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients / T. Byrski, T. Huzarski, R. Dent [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 147(2). – pp. 401–405.
24. Brufsky, A. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. / A, Brufsky, V. Valero, B. Tiangco [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* –2012. – Vol.133.- pp.1067-1075.
25. Bryant, H.E. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase / H.E. Bryant, N.Schultz , H.D.Thomas [et al.]// *Nature*. – 2005. – Vol.434. – pp.913-917.

26. Cameron, D. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. / D. Cameron, J. Brown, R. Dent [et al.]// *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol.14. – pp.933-942.
27. Venkitaraman, A.R. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2/ A.R. Venkitaraman // *Cell.* – 2002 J Vol.2. – pp.171-82
28. Castra, L. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes/ L. Castra, S. Krieger, A. Rousselin [et al.]// *Eur J Hum Genet.* – 2014. – Vol. – 11. – pp. 1305-13.
29. Cardoso, F. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3) / F. Cardoso, A. Costa, E. Senkus [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – pp. 16–33.
30. Carey, L.A. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes / L.A. Carey, E.S. Dees, L. Sawyer [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13(8). – pp. 2329–2334.
31. Carey, L.A. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer/ H.S. Rugo, P.K. Marcom [et al.]// *J Clin Oncol.*– 2012. – Vol.30. – pp.2615-2623.
32. Cerami,E. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data/ E. Cerami, J. Gao, U. Dogrusoz [et al.]// *Cancer Discov.* – 2012. – Vol.2. – pp.401-404.
33. Chen, X.S. Both carboplatin and bevacizumab improve pathological complete remission rate in neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer: a meta-analysis / X.S. Chen, Y. Yuan, D.H. Garfield [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(9). – e108405.

34. Clifton, K. Adjuvant versus neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients with BRCA mutations / K. Clifton, A. Gutierrez-Barrera, J. Ma [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2018. – Vol. 170. – pp. 101.
35. Collignon, J. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions / J. Collignon, L. Lousberg, H. Schroeder, G. Jerusalem // *Breast Cancer* (Dove Med Press). – 2016. – Vol. 8. – pp. 93–107.
36. Copson, E.R. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study / E.R. Copson, T.C. Maishman, W.J. Tapper [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – pp. 169–180.
37. Cortazar, P. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384(9938). – pp. 164–172.
38. Datta, S.R. Cellular survival: a play in three Akts / S.R. Datta, A. Brunet, M.E. Greenberg // *Genes Dev.* – 1999. – Vol. 13. – pp. 2905–2927.
39. Dawson, S.J. Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications / S.J. Dawson, E. Provenzano, C. Caldas // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – pp. 27–40.
40. Dent, R. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence / R. Dent, M. Trudeau, K.I. Pritchard [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – pp. 4429–4434.
41. Dent, R. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence / R. Dent, M. Trudeau, K.I. Pritchard [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – pp. 4429–34.
42. Dolle, J.M. E. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years / J.M. Dolle, J.R. Daling, E. White [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* – 2009. – Vol. 18(4). – pp. 1157–1166.
43. Engel, C. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer

- history / C. Engel, K. Rhiem, E. Hahnen [et al.] // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18. – pp. 26.
44. Farmer, H. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy / H. Farmer, N. McCabe, C.J. Lord [et al.] // Nature. – 2005. – Vol. 434(7035). – pp. 917-921.
45. Fontaine, C. Updated results of the breast cancer task force phase II study of neoadjuvant weekly carboplatin (Cp) added to paclitaxel (P) followed by epirubicin (E) and cyclophosphamide (C) in triple negative breast cancer (TNBC) patients (pts) / C. Fontaine, N. Cappoen, V. Renard [et al.] // Ann. Oncol. – 2017. – Vol. 28(5). – pp. 168.
46. Frolova, M. Role of different germline BRCA mutations in response to platinum-based chemotherapy in patients (pts) with triple-negative breast cancer (TNBC) / M. Frolova, E. Ignatova, M.B. Stenina [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34(15). – pp. 13008.
47. Gelmon, K.A. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study/ M. Tischkowitz ,H. Mackay [et al.]// Lancet Oncol. – 2011. – Vol.12. – pp.852-861.
48. Gewinner, C. Evidence that inositol polyphosphate 4-phosphatase type II is a tumor suppressor that inhibits PI3K signaling/ C. Gewinner, Z.C. Wang, A. Richardson [et al.] // Cancer Cell. – 2009. – Vol.16. – pp.115-125.
49. Goldenberg, D.M. IMMU-132, a potential new antibody-drug conjugate for the treatment of triple-negative breast cancer: Preclinical and initial clinical results/ D.M. Goldenberg, L.T. Vahdat , A.N. Starodub [et al.]// 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. – December 2014. Abstract P5-19-08.
50. Gluz, O. Comparison of 12 weeks neoadjuvant Nab-paclitaxel combined with carboplatinum vs. gemcitabine in triple-negative breast cancer: WSG-

- ADAPT TN randomized phase II trial / O. Gluz, U. Nitz, C. Liedtke [et al.] // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76(4). – pp. S6-07.
- 51.Greenup, R. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort / R. Greenup, A. Buchanan, W. Lorizio [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20(10). – pp. 3254–3258.
- 52.Guan, X. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials / X. Guan, F. Ma, Y. Fan [et al.] // *Anti-Cancer Drugs.* – 2015. – Vol. 26(8). – pp. 894–901.
- 53.Gucalp , A. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer/ A. Gucalp, S. Tolaney, S.J. Isakoff [et al.]// *Clin Cancer Res.* – 2013. – Vol.19. – pp.5505-5512.
- 54.Turner, N. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers/N.Turner, A. Tutt, A.Ashworth // *Nat Rev Cancer.* – 2004. –Vol.10.-pp.814-9
- 55.Hahnen, E. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial / E. Hahnen, B. Lederer, J. Hauke [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3(10). – pp. 1378–1385.
- 56.Hartman, A.R. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer / A.R. Hartman, R.R. Kaldate, L.M. Sailer [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118(11). – pp. 2787–2795.
- 57.Harrison, H. Regulation of breast cancer stem cell activity by signaling through the Notch4 receptor/H. Harrison,G. Farnie, S.L. Howell [et al.] // *Cancer Res.* – 2010. – Vol.70. – pp.709-718.
- 58.Hugh, J. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001

- trial. / J. Hugh, J. Hanson, M.C. Cheang [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27(8). – pp. 1168-1176.
59. Imyanitov, E.N. Drug therapy for hereditary cancers// Hered Cancer Clin Pract. – 2011. – Aug. 6. – Vol.1. – pp. 5.
60. Isakoff, S.J. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer/S.J. Isakoff, B. Overmoyer, N.M. Tung [et al.]// J Clin Oncol. –2010. – Vol.28 (suppl; abstr 1019).
61. Isakoff, S.J. TBCRC009: A Multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer / S.J. Isakoff, E.L. Mayer, L. He [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33(17). – pp. 1902-1909.
62. Isakoff SJ, Bendell JC, Cervantes A, et al. Phase Ib dose-escalation study of an Akt inhibitor ipatasertib in combination with docetaxel or paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 2014. Abstract P6-12-02.
63. Joensuu, H. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial / H. Joensuu, P.L. Kellokumpu-Lehtinen, R. Huovinen [et al.] // Lancet Oncol. – 2009. –Vol. 10(12). – pp. 1145-1151.
64. Johnson, N. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility / N. Johnson, O. Fletcher, C. Palles [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2007. – Vol. 16(9). – pp. 1051–1057.
65. Johnson, N. Cyclin-dependent kinases (cdks) and the DNA damage response: rationale for cdk inhibitor-chemotherapy combinations as an anticancer strategy for solid tumors/ N. Johnson, G. Shapiro// Expert Opin Ther Targets. – 2010. – Vol.14. – pp.1199-1212.
66. Kaufman, B. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation/ B. Kaufman, R. Shapira-Frommer, R. Schmutzler [et al.] J Clin Oncol. – 2015. – Vol.33. – pp.244-250.

67. Kadouri, L. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations / L. Kadouri, A. Hubert, Y. Rotenberg [et al.] // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44(7). – pp. 467–471.
68. Kaklamani, V.G. Phase II neoadjuvant clinical trial of carboplatin and eribulin in women with triple negative early-stage breast cancer (NCT01372579). / V.G. Kaklamani, J.S. Jeruss, E. Hughes [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2015. – Vol. 151(3). – pp. 629-638.
69. Kim, G.M. PEARLY: A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo)adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer / G.M. Kim, H.C. Jeung, K.H. Jung [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 35. – pp. 587.
70. Kim, J.Y. Treatment outcome in patients with triple negative early stage breast cancers compared with other molecular subtypes/ J.Y. Kim, S.K. Chang, H. Park, B.M. Lee, H.S. Shin // Radiat Oncol J. – 2012. – Sep. - № 30(3). – pp. 124-31.
71. Lafarge, S. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway / S. Lafarge, V. Sylvain, M. Ferrara, Y.J. Bignon // Oncogene. – 2001. – Vol. 20(45). – pp. 6597–6606.
72. Lehmann, B.D. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes / B.D. Lehmann, J.A. Pietenpol // J. Pathol. – 2014. – Vol. 232. – pp. 142–150.
73. Lehmann, B.D. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies / B.D. Lehmann, J.A. Bauer, X. Chen [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121(7). – pp. 2750-2767.

- 74.Liedtke, C. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer / C. Liedtke, C. Mazouni, K.R. Hess [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(8). – pp. 1275–1281.
- 75.Lin, N.U. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network / N.U. Lin, A. Vanderplas, M.E. Hughes [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – pp. 5463–5472.
- 76.Lin, J. Targeting activated Akt with GDC-0068, a novel selective Akt inhibitor that is efficacious in multiple tumor models/ J. Lin, D. Sampath ,M. Nannini [et al.]// *Clin Cancer Res.* 2013. – Vol.19. – pp.1760-1772.
- 77.Loibl, S. 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 / S. Loibl, J. O'Shaughnessy, M. Untch [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19(4). – pp. 497–509.
- 78.Mahmoud, A.M. BRCA1 protein expression and subcellular localization in primary breast cancer: automated digital microscopy analysis of tissue microarrays / A.M. Mahmoud, V. Macias, U. Al-Alem [et al.] // *PLoS. One.* – 2017. – Vol. 12(9). – pp. e0184385.
- 79.Matulonis, U. Phase I study of oral BKM120 and oral olaparib for high-grade serous ovarian cancer or triple-negative breast cancer/ U. Matulonis, G. Wulf, M.Birrer [et al.]// *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol.32 (suppl; abstr 2510).
- 80.Marotta, L.L. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44(+)CD24(-) stem cell-like breast cancer cells in human tumors/L.L. Marotta, V. Almendro,A. Marusyk [et al.] // *J Clin Invest.* 2011.- Vol.121. – pp.2723-2735.
- 81.Marty, B. Frequent PTEN genomic alterations and activated phosphatidylinositol 3-kinase pathway in basal-like breast cancer cells/ B.

- Marty, V. Maire, E. Gravier [et al.]// Breast Cancer Res–2008. – Vol.10. – pp.101.
- 82.Mavaddat, N. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat, D. Barrowdale, I.L. Andrulis [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. – 2012. – Vol. 21(1). – pp. 134–147.
- 83.McLornan, D.P. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer / D.P. McLornan, A. List, G.J. Mufti // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371(18). – pp. 1725-1735.
- 84.Miles, D.W. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients/ D. W. Miles, V. Dieras, J. Cortes [et al.]// Ann Oncol. 2013. – Vol.24. – pp.2773-2780.
- 85.Mina, A. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer: current perspectives / A. Mina, R. Yoder, P. Sharma // Onco. Targets Ther. – 2017. – Vol. 10. – pp. 4675–4685.
- 86.National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Fort Washington, PA: NCCN; 2018. Ver. 1.2018.
- 87.Niemeier, L.A. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation/ L.A. Niemeier, D.J. Dabbs, S. Beriwal [et al.]// Mod Pathol. 2010. – Vol.23. – pp.205-212.
- 88.Oakman, C. Management of triple negative breast cancer / C. Oakman, G. Viale, A. Di Leo // Breast. – 2010. – Vol. 19(5). – pp. 312-321.
- 89.Palmero, E.I. Screening for germline BRCA1, BRCA2, TP53 and CHEK2 mutations in families at-risk for hereditary breast cancer identified in a population-based study from Southern Brazil / E.I. Palmero, B. Alemar, L.

- Schüler-Faccini [et al.] // *Genet. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 39(2). – pp. 210–222.
90. Paluch-Shimon, S. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3) / S. Paluch-Shimon, O. Pagani, A.H. Partridge [et al.] // *Breast.* – 2017. – Vol. 35. – pp. 203–217.
91. Perou, C.M. Molecular portraits of human breast tumours / C.M. Perou, T. Sørli, M.B. Eisen [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 406(6797). – pp. 747-752.
92. Petrelli, F. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis / F. Petrelli, A. Coinu, K. Borgonovo [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 144(2). – pp. 223–232.
93. Petrucelli, N. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2/ N. Petrucelli, M. Daly , G.Feldman // *Genet. Med.* – 2010. – Vol. 12 (5). – pp. 245-259.
94. Pfaffl, M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR / M.W. Pfaffl // *Nucleic. Acids Res.* – 2001. – Vol. 29(9). – pp.45-49.
95. Poggio, F. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Poggio, M. Bruzzone, M. Ceppi [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29. – pp. 1497.
96. Pohl, E. Germline mutation status and therapy response in patients with triple-negative breast cancer (TNBC): Results of the GeparOcto study / E. Pohl, A. Schneeweiss, J. Hauke [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29(8). – pp. 243.
97. Prat, A. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer / A. Prat, B. Adamo, M.C.U. Cheang [et al.] // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18. – pp. 123–133.

98. Quinn, J.E. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis / J.E. Quinn, R.D. Kennedy, P.B. Mullan [et al.] // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63(19). – pp. 6221–6228.
99. Reis-Filho, J.S. Triple negative tumours: a critical review / J.S. Reis-Filho, A.N. Tutt // *Histopathology.* – 2008. – Vol. 52(1). – pp. 108–118.
100. Runowicz, C.D. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline / C.D. Runowicz, C.R. Leach, N.L. Henry [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – pp. 611–635.
101. Schouten, P.C. Challenges in the Use of DNA Repair Deficiency As a Biomarker in Breast Cancer / P.C. Schouten, S.C. Linn // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33(17). – pp. 1867-1869.
102. Sella, T. Evaluation of tolerability and efficacy of incorporating carboplatin in neoadjuvant anthracycline and taxane based therapy in a BRCA1 enriched triple-negative breast cancer cohort / T. Sella, E.N. Gal Yam, K. Levanon [et al.] // *Breast.* – 2018. – Vol. 40. – pp. 141–146.
103. Senkus, E. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – Suppl 5. – pp. 8-30.
104. Senkus, E. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(5). – pp. 8–30.
105. Shah, S.P. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers / S.P. Shah, A. Roth, R. Goya [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 486(7403). – pp. 395-399.
106. Sharma, P. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing / P. Sharma, J.R. Klemp, B.F. Kimler [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 145(3). – pp. 707–714.

107. Sharpe, R. FGFR signaling promotes the growth of triple-negative and basal-like breast cancer cell lines both in vitro and in vivo/A. Pearson, M.T. Herrera-Abreu [et al.]// Clin Cancer Res. 2011. – Vol.17. – pp.5275-5286.
108. Shu, S. Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer / S. Shu, C.Y. Lin, H.H. He // Nature. – 2016. – Vol. 529(7586). – pp. 413-417.
109. Sikov, W.M. 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 / W.M. Sikov, D.S. Dizon, R. Strenger [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27(28). – pp. 4693-4700.
110. Sikov, W.M. 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: CALGB 40603 (Alliance) / W.M. Sikov, D.A. Berry, C.M. Perou [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33(1). –pp. 13–21.
111. Simard, J. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families / J. Simard, P. Tonin, F. Durocher [et al.] // Nat. Genet. – 1994. – Vol. 8(4). – pp. 392–398.
112. Sonnenblick, A. An update on PARP inhibitors-moving to the adjuvant setting/E. de Azambuja , H.A. Azim [et al.]// Nat Rev Clin Oncol. – 2015. – Vol.12. – pp.27-41.
113. Sørliie, T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications / T. Sørliie, C.M. Perou, R. Tibshirani [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2001. – Vol. 98(19). – pp. 10869-10874.
114. Sparano, J.A. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer / J.A.

- Sparano, F. Zhao, S. Martino [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – pp. 2353–2360.
115. Stefansson, O.A. BRCA1 epigenetic inactivation predicts sensitivity to platinum-based chemotherapy in breast and ovarian cancer / O.A. Stefansson, A. Villanueva, A. Vidal [et al.] // *Epigenetics.* – 2012. – Vol. 7(11). – pp. 1225-1229.
116. Stepan, L. P. Expression of Trop2 cell surface glycoprotein in normal and tumor tissues: potential implications as a cancer therapeutic target. *J Histochem Cytochem/* L.P. Stepan, E.S. Trueblood, K. Hale [et al.] – 2011. – Vol.59. – pp.701-710.
117. Stoeck,A. Discovery of biomarkers predictive of GSI response in triple-negative breast cancer and adenoid cystic carcinoma/A. Stoeck , S. Lejnine, A. Truong A [et al.] // *Cancer Discov.* 2014. – Vol.4.- pp.1154-1167.
118. Stoppa-Lyonnet, D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? / D. Stoppa-Lyonnet // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2016. – Vol. 24(1). – pp. S3–S9.
119. Telli, M.L. Homologous recombination deficiency (HRD) as a predictive biomarkers of response to neoadjuvant platinum-based therapy in patients with triple negative breast cancer / M.L. Telli, K.M. Timms, J. Reid [et al.] // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76(4). – P3-07-12.
120. Carey, L.A. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes/ L.A. Carey, E.C. Dees, L. Sawyer// *Clin Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13(8). – pp. 2329-34.
121. Thike, A.A. Triple negative breast cancer: outcome correlation with immunohistochemical detection of basal markers / A.A. Thike, J. Iqbal, P.Y. Cheok [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34(7). – pp. 956-964.

122. Turner, N. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers / N. Turner, A. Tutt, A. Ashworth // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4(10). – pp. 814-819.
123. Turner, N. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers/ N. Turner, A. Tutt, A. Ashworth // Nat Rev Cancer. – 2004. – Vol.4. – pp.814-819.
124. Turner, N.C. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype / N.C. Turner, J.S. Reis-Filho // Oncogene. – 2006. – Vol. 25(43). – pp. 5846-5853
125. Tutt, A. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT trial / A. Tutt, H. Tovey, M.C.U. Cheang [et al.] // Nat. Med. – 2018. – Vol. 24(5). – pp. 628–637.
126. Tutt, A. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial/ A. Tutt, M. Robson, J. Garber [et al.]// Lancet. 2010. – Vol.376. – pp.235-244.
127. Van Poznak, C. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline / C. Van Poznak, M.R. Somerfield, R.C. Bast [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – pp. 2695–2704.
128. Venkitaraman, A.R. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2 / A.R. Venkitaraman // Cell. – 2002. – Vol. 108(2). – pp. 171-182.
129. Vogelstein, B. /Cancer genome landscapes//B.Vogelstein, N. Papadopoulos, V. Velculescu [et al.]// Science. – 2013. – Vol. 339(6127). – pp. 1546-58.
130. Von Minckwitz, G. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto) / G. Von

- Minckwitz, S. Loibl, A. Schneeweiss [et al.] // *Cancer Res.* – 2016. –Vol. 76. – S2–S4.
131. Von Minckwitz, G. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial / G. Von Minckwitz, A. Schneeweiss, S. Loibl [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15(7). – pp. 747-756.
132. Wang, C. Prevalence of BRCA1 mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer / C. Wang, J. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(3). – pp. 523-528.
133. Yamaoka, M., Orteronel (TAK-700), a novel non-steroidal 17,20-lyase inhibitor: effects on steroid synthesis in human and monkey adrenal cells and serum steroid levels in cynomolgus monkeys/T. Hara, T. Hitaka [et al.]// *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2012. – Vol.129. – pp.115-128.