

ИГНАТОВА Е. О., ФРОЛОВА М. А., ПЕТРОВСКИЙ А. В., СЕНИНА М. Б.,  
ГЛАЗКОВА Е. В., КРОХИНА О. В., ТЮЛЯНДИН С. А.  
IGNATOVA E.O., FROLOVA M.A., PETROVSKY A.V., STENINA M.B.,  
GLAZKOVA E.V., KROKHINA O.V., TJULANDIN C.A.

## Оценка эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима предоперационной химиотерапии при первично операбельном раке молочной железы с тройным негативным фенотипом

Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer

**Цитирование:** Ignatova E.O., Frolova M.A., Petrovsky A.V., Stenina M.B., Glazkova E.V., et al. Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy with dose-dense doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in patients with early triple-negative breast cancer. *Malignant Tumours* 2016; 4: 49–57.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–4–49–57

### Резюме

Тройной негативный рак молочной железы (РМЖ) характеризуется агрессивностью течения, высокой чувствительностью к химиотерапии, ранним рецидивированием, а также отсутствием известных мишеней для таргетной терапии. Ввиду недостаточной эффективности стандартных подходов в лекарственном лечении РМЖ с тройным негативным фенотипом представляется чрезвычайно актуальным поиск интенсивных режимов неoadъювантной химиотерапии. Целью исследования являлась оценка эффективности и токсичности комбинации цисплатина, доксорубина, паклитаксела у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом в предоперационном режиме. В исследование включены 41 больной ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом (T1–2 N0–1M0). Больные получали лечение по схеме: цисплатин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап., паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. еженедельно 8 введений с поддержкой ГКСФ в дозе 5 мкг/кг со 2 по 4 день. Частота развития объективных эффектов во всей группе составила 38/40 (95,0%): полных регрессий – 12/40 (30,0%), частичных регрессий – 26/40 (65,0%), стабилизаций – 2/40 (5,0%). Из 40 прооперированных больных у 26/40 (65,0%) достигнута полная патоморфологическая регрессия. 2-летняя безрецидивная выживаемость – 89,4%. 2-летняя общая выживаемость – 95,1%. Несмотря на относительно высокую токсичность комбинации цисплатина, доксорубина, паклитаксела, доказана ее высокая эффективность у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом.

### Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is characterized by an aggressive behavior, highly sensitivity to chemotherapy, early recurrence, and also the absence of known targets for targeted therapies. TNBC is extremely impotent search for intensive regimens of neoadjuvant chemotherapy, because of insufficient effectiveness of conventional therapies. The aim of the study was to evaluate the efficacy and toxicity of cisplatin, doxorubicin, paclitaxel in patients with early breast cancer with triple-negative phenotype in preoperative mode. The study included 41 patients with early breast cancer, triple negative phenotype (T1–2 N0–1M0). Patients were treated with cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> / IV., Doxorubicin 25 mg/m<sup>2</sup> / IV., Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> / IV. weekly for planned 8 weeks with G-CSF 300 mcg 2–4 days followed by surgery. The rate of objective response was 38/40 (95%) complete response – 12/40 (30%), partial regression – 26/40 (65%), stabilization – 2/40 (5%). 40 patients were treated with surgery, 26/40 (65%) achieved a complete pathological regression. 2-year disease-free survival – 89.4%. 2-year overall survival – 95.1%. Combination of cisplatin, doxorubicin, paclitaxel, it proved its high efficacy in patients with early breast cancer with triple-negative phenotype, despite it' high toxicity.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА**

рак молочной железы, тройной негативный фенотип, химиотерапия, препараты платины

**KEY WORDS**

breast cancer, triple negative phenotype, platinum-based chemotherapy

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Игнатова Екатерина Олеговна** – к.м.н., научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: md.ignatova@gmail.com

**Фролова Мона Александровна** – к.м.н., старший научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: drfrolova@yandex.ru

**Петровский Александр Валерьевич** – к.м.н., старший научный сотрудник, отделение радиохимирургии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

**Стенина Марина Борисовна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: mstenina@mail.ru

**Глазкова Елена Владимировна** – ординатор, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: mdglazkova@gmail.com

**Крохина Ольга Владимировна** – старший научный сотрудник, отделение реконструктивной и сосудистой онкохирургии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: kroha-os@mail.ru

**Тюляндин Сергей Алексеевич** – д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: stjulandin@mail.ru

**CONTACT INFORMATION**

**Ignatova Ekaterina Olegovna** – MD, PhD, research associate, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: md.ignatova@gmail.com

**Frolova Mona Aleksandrovna** – MD, PhD, senior research associate, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: drfrolova@yandex.ru

**Petrovsky Alexander Valerievich** – MD, PhD, senior research associate, Department of radiosurgery Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

**Stenina Marina Borisovna** – MD, PhD, DSc, leading research associate, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: mstenina@mail.ru

**Glazkova Elena Vladimirovna** – PhD-student, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: mdglazkova@gmail.com

**Krokhina Olga Vladimirovna** – PhD, senior research associate, Department of reconstructive and vascular oncosurgery, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: kroha-os@mail.ru

**Tjulandin Sergei Alekseyevich** – MD, PhD, DSc, Professor, head of department, Department of clinical pharmacology and chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: stjulandin@mail.ru

**ВВЕДЕНИЕ**

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется отсутствием рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), а также HER2, т.е. мишеней для су-

ществующих таргетных методов лечения (эндокринной и анти-HER2 терапии). По этой причине единственной опцией лекарственного лечения этой категории больных является химиотерапия. Парадокс РМЖ с тройным негативным фенотипом заключается в высокой чувстви-

тельности опухоли к химиотерапии, с одной стороны, и чрезвычайно быстром возврате болезни с формированием лекарственной устойчивости, с другой стороны, что и определяет стремительность и агрессивность течения. Биологической основой такого поведения опухоли является крайне высокая пролиферативная активность и нестабильность генома, хотя стоит отметить, что РМЖ с тройным негативным фенотипом является гетерогенной группой и включает также варианты с относительно благоприятным течением.

Высокий пролиферативный потенциал ТНРМЖ определяет целесообразность применения интенсифицированных режимов химиотерапии с «уплотнением доз» цитотоксических препаратов, т.е. сокращением интервалов между курсами, а также поиск дополнительных цитотоксических агентов, способных повысить эффективность лечения этой категории больных. Наиболее удобной клинической моделью, позволяющей в короткие сроки получить информацию об эффективности тех или иных методов лекарственной терапии, является неoadъювантная лекарственная терапия с изучением лекарственного патоморфоза опухоли. При некоторых вариантах РМЖ, в том числе при тройном негативном достижении полной патоморфологической регрессии (пПР), ассоциируется с улучшением прогноза (по сравнению с больными, у которых пПР не достигнута). В частности известно, что выживаемость больных ТНРМЖ, у которых достигнута пПР, приближается к выживаемости больных с более благоприятными подтипами. Впервые этот феномен был продемонстрирован в работе Liendke С. с соавт., а позднее подтвержден и другими авторами [1, 2, 3]. Эти данные обосновывают целесообразность предоперационной химиотерапии даже при первично операбельном тройном негативном РМЖ при условии высокой ожидаемой эффективности и приемлемой токсичности используемого режима.

Эффективность стандартных антрациклин- и таксансодержащих режимов химиотерапии в при ТНРМЖ невысока: частота пПР составляет 20–40% [1, 2, 4–10]. Среди других химиопрепаратов, вызывающих наибольший интерес при лечении ТНРМЖ, безусловно, стоит отметить производные платины, позволяющие увеличить частоту пПР до 62% [11–15]. При наследственном BRCA-ассоциированном РМЖ эти препараты обладают особенно высокой эффективностью, к тому же большинство BRCA-ассоциированных РМЖ имеют тройной негативный фенотип.

Целью нашей работы была оценка эффективности и токсичности интенсифицированного режима предоперационной химиотерапии с включением цисплатина, доксорубина и паклитаксела у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие больные ранним (первично операбельным) ( $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ ) РМЖ с тройным негативным фенотипом, получавшие лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФБГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2011–2014 гг. До начала лечения всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Для этого после общего осмотра и физического обследования выполнялись маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных зон, УЗИ или компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей, а при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография этих участков скелета. В план обследования включались общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на наличие мутаций генов BRCA1 и BRCA2, электро- и эхокардиография. У всех пациенток выполнялась биопсия опухоли для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. Все больные имели морфологическую верификацию диагноза. Тройной негативный фенотип опухоли определялся с помощью ИГХ исследования. Выраженность экспрессии РЭ и РП оценивалась по методу Allred D. C. [16]. Отрицательными показателями РЭ и РП считались значения <3 баллов. При сомнительном ИГХ результате определения HER2 (2+) дополнительно проводилось FISH исследование (флуоресцентная гибридизация in situ). Степень злокачественности опухоли определялась по модифицированной схеме Bloom-Richardson [17]. Определение в крови герминальных мутаций гена BRCA1 (185delAG, 5382insC, 4153delA, 4158A/G, C61G) и гена BRCA2 (6174delT) производилось методом аллель-специфичной гибридизации и секвенирования.

Все больные получали лечение по схеме: цисплатин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно; все препараты вводились в один день, еженедельно, всего планировалось 8 введений. Для профилактики нейтропении все больные, начиная с первого курса, получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг со 2 по 4 день. Очередные введения химиопрепаратов проводились при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и числе тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л. Протоколом исследования была предусмотрена коррекция лечения в связи с токсичностью: при АЧН  $< 1,0 \times 10^9$ /л, но  $> 0,5 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов  $< 100 \times 10^9$ /л введение всех химиопрепаратов пропускалось до восстановления показателей крови до требуемых значений. При АЧН  $< 0,5 \times 10^9$ /л лечение также откладывалось до восстановления АЧН  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, при этом продолжительность

введения Г-КСФ увеличивалась на один день (по 5 мкг/кг со 2 по 5 день) при всех последующих введениях химиопрепаратов. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении больные продолжали лечение всеми препаратами в прежних дозах после восстановления  $АЧН \geq 1,0 \times 10^9/л$ , но в дальнейшем профилактически получали антибактериальные препараты. При повторном эпизоде фебрильной нейтропении, несмотря на прием антибактериальных препаратов, лечение прекращалось. При возникновении других видов токсичности 3–4 ст. лечение откладывалось до регрессии симптомов до  $\leq 1$  ст. Максимальная допустимая отсрочка лечения (при отмене всех трех препаратов) – пропуск 2 введений химиотерапии. При необходимости более длительного перерыва в лечении принималось решение о выполнении оперативного вмешательства из-за опасений прогрессирования болезни.

Эффективность лечения оценивалась по критериям ВОЗ. Клиническая оценка эффекта через 4 недели проводилась с помощью УЗИ молочных желез и регионарных зон, а после завершения всего объема химиотерапии – с помощью маммографии в сочетании с УЗИ молочных желез и регионарных зон.

Всем больным после завершения предоперационной химиотерапии было проведено хирургическое лечение различного объема: радикальная резекция молочной железы, радикальная мастэктомия, при наличии наследственных мутации генов BRCA1 или BRCA2 выполнялась профилактическая мастэктомия здоровой (контралатеральной) молочной железы (одномоментно либо отсрочено) в реконструктивно-пластическом варианте.

Оценка степени патоморфологической регрессии опухоли проводилась с использованием методики В. Chevallier, согласно которой 1 классу соответствовало отсутствие опухоли как макроскопически, так и микроскопически (Ch1); 2 классу – наличие карциномы *in situ* только в молочной железе без инвазивной опухоли и опухолевых клеток в лимфатических узлах (Ch2); 3 классу – наличие инвазивной карциномы со стромальными изменениями, такими как фиброз и склероз (Ch3); 4 классу – отсутствие или минимальные изменения структуры опухоли [18]. Морфологические признаки лечебного патоморфоза 1 и (или) 2 классов расценивались как пПР.

После выполнения хирургического этапа лечения независимо от степени лекарственного патоморфоза всем пациенткам проводилась адъювантная химиотерапия в объеме 4 курсов по схеме FAC (доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день). Интервал между курсами составлял 21 день. Оценка токсичности предоперационного этапа химиотерапии проводилась в соответствии с критериями NCI CTC4.0. Поскольку лечение не являлось курсовым, часто-

та всех видов токсичности рассчитана в % от количества больных.

Время до прогрессирования рассчитывалось от начала лекарственного лечения до момента прогрессирования, зафиксированного с помощью объективных методов обследования.

По своему дизайну представленная работа является нерандомизированным исследованием II фазы по оценке эффективности применения ХТ в предоперационном режиме у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом. К первичной конечной точке относится: частота патоморфологического эффекта после проведения неоадъювантной ХТ; ко вторичным – побочные эффекты химиотерапии, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость. При условии статистической ошибки I рода  $\alpha=0,05$ , ошибка II рода  $\beta=0,1$  и ожидаемом увеличении за счет исследуемой терапии частоты пПР с 35% до 60% в данное исследование необходимо включить не меньше 26 пациенток. С учетом вероятности потери части больных из-под наблюдения и отсутствие у них данных по первичной конечной точке, запланированное для включения в исследование количество больных составило 41. При анализе потенциальных признаков, прогнозирующих достижение пПР, проводился бинарный регрессионный анализ. Для сравнения качественных признаков использовался  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний критерий. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA), SPSS software release 19.0 (SPSS Inc).

## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование включена 41 пациентка с ранним (первично операбельным) РМЖ ( $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ ) с тройным негативным фенотипом. Медиана возраста составила 44 (23–72) года. Подробная характеристика больных представлена в таблице 1.

В целом больные, включенные в исследование, характеризовались молодым возрастом и удовлетворительным общим состоянием, а также совокупностью морфологических и ИГХ признаков неблагоприятного прогноза: тройной негативный фенотип, высокий индекс пролиферации (медиана Ki67–70%), 2–3 степень злокачественности опухоли в 100% случаев среди больных, у которых данный показатель определялся.

У 15/39 (38,5%) пациенток была выявлена наследственная природа заболевания, о чем свидетельствовали обнару-

**Таблица 1.** Характеристика больных РМЖ с тройным негативным фенотипом, принявших участие в исследовании

Параметры	n=41
Медиана возраста, годы, (мин. – макс.)	44 (23–72)
Распределение по стадиям, n (%):	
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	8/41 (19,5%)
T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	3/41 (7,3%)
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	18/41 (43,9%)
T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	12/41 (29,3%)
Поражение одной молочной железы:	38/41 (92,7%)
Поражение обеих молочных желез:	
– синхронное	0
– метасинхронное	3/41 (7,3%)
Гистологический тип, n (%):	
– инвазивный рак неспецифического типа	40/41 (97,6%)
– рак с медуллярными признаками	1/41 (2,4%)
Степень злокачественности (определена у 40 больных), n (%):	
– 2	22/40 (55,0%)
– 3	18/40 (45,0%)
Медиана индекса пролиферации Ki 67, (мин. – макс.)	70 (12–96)
Мутации BRCA1/BRCA2 (определены у 39 больных), n (%):	15/39 (38,5%)
– BRCA1	3/15 (20%)
– BRCA2	2/15 (13,3%)

женные в крови герминальные мутации BRCA1 или BRCA2. У 9/15 (60%) больных РМЖ с мутацией гена BRCA1 была отмечена отягощенная наследственность (наличие РМЖ и/или яичников у родственниц); среди больных с отсутствием наследственных мутаций BRCA1/BRCA2 отягощенная наследственность была выявлена у 8/24 (33,3%) человек.

Диагноз «первично-множественные злокачественные опухоли» установлен у 3/41 (7,3%) больных и был представлен в двух случаях метасинхронным РМЖ и в одном случае – лимфомой Ходжкина и метасинхронным РМЖ. У всех больных с первично-множественными злокачественными опухолями были выявлены герминальные мутации BRCA1 либо BRCA2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика проведенного лечения

На момент анализа результатов лечение по схеме цисплатин, доксорубин, паклитаксел завершили 40/41 пациенток. Одна пациентка умерла после 6 введений предоперационной химиотерапии от тромбоэмболии легочной артерии. У 29/41 (70,7%) больных в связи с развитием токсических явлений требовалась модификация за счет увеличения интервала между введениями химиопрепаратов более чем на одну неделю. Из 40 больных, завершивших

предоперационный этап терапии, запланированный объем лечения (8 еженедельных введений) получили 32 (80,0%) пациентки. Причинами досрочного окончания терапии среди остальных 8 больных было сочетание токсических явлений 3–4 степени (среди которых преобладали нейтропения и стоматит), требовавших длительного перерыва в лечении.

Таким образом, в большинстве случаев причиной досрочного окончания предоперационной химиотерапии было сочетание токсических явлений 3–4 степени (среди которых преобладали нейтропения и стоматит), требовавших длительного перерыва в лечении.

### Эффективность

Эффективность лечения оценена у 40 из 41 больных. Изученный режим еженедельных введений доксорубина, паклитаксела и цисплатина позволил достичь объективных эффектов у 38 из 40 больных, что составило 95,0%, в том числе полные регрессии отмечены в 12/40 (30,0%) случаев и частичные регрессии – в 26/40 (65,0%) случаев. Стабилизация наблюдалась у 2/40 (5,0%) больных. Ни у одной пациентки не было зарегистрировано прогрессирование заболевания в процессе предоперационного лечения. После завершения химиотерапии у 40 больных проведено хирургическое лечение (одна пациентка умерла от тромбоэмболии легочной артерии в процессе предоперационной химиотерапии).

Объем хирургического лечения был различным: радикальная резекция молочной железы – у 16/40 (40,0%) больных, радикальная мастэктомия – у 6/40 (15,0%) больных, радикальная мастэктомия в сочетании с реконструкцией – у 18/40 (45,0%) больных. У всех 15 больных с наследственными мутациями генов BRCA1 или BRCA2 были выполнены хирургические вмешательства в объеме радикальной мастэктомии и профилактической контралатеральной мастэктомии одновременно либо отсрочено.

У 26 из 40 (65,0%) оперированных больных достигнута пПР в первичной опухоли и лимфатических узлах. Резидуальная опухоль в молочной железе и/или лимфатических узлах обнаружена у 14/40 (35,0%) больных.

При оценке влияния герминальных мутаций BRCA1 и BRCA2 на эффективность предоперационной химиотерапии с включением производных платины оказалось, что частота достижения пПР была выше в группе больных BRCA-ассоциированным ТНПМЖ [73,3% (11/15)] по сравнению с группой больных, у которых герминальные мутации BRCA1 и BRCA2 выявлены не были [58,3% (14/24)] (p=0,5).

При однофакторном анализе потенциальных клинических признаков, прогнозирующих достижение пПР, возраст ≤39 лет, определенный в литературе термином «молодые

взрослые», ассоциировался с увеличением частоты пПР ( $p=0,03$ ). Подгруппу больных такого возраста составили 15 человек, у 11 из которых (73,3%) имелись герминальные мутации BRCA1 и BRCA2. У 10 из 11 (90,9%) больных с герминальными мутациями BRCA1 и 2 была достигнута пПР, что является возможным объяснением высокой частоты достижения пПР в этой группе пациенток молодого ( $\leq 39$  лет) возраста.

При медиане длительности наблюдения 27,8 (19,9–51,2+) мес у 3/41 (7,3%) больных зафиксировано прогрессирование болезни. У 2 из 3 больных выявлен рецидив в зоне послеоперационного рубца. Хирургическое вмешательство у этих больных было проведено в объеме радикальной резекции (1 больная) и подкожной мастэктомии (1 больная), и в обоих случаях при гистологическом исследовании удаленных тканей была выявлена резидуальная опухоль. Обе больные получили адъювантную химиотерапию в полном объеме. У одной пациентки рецидив в зоне послеоперационного рубца был диагностирован в процессе ожидания лучевой терапии (через 1 мес после последнего введения химиопрепаратов). По поводу рецидива выполнена повторная резекция молочной железы и лучевая терапия на область послеоперационного рубца. В настоящее время пациентка наблюдается без признаков прогрессирования 22 месяца. У второй пациентки рецидив в зоне послеоперационного рубца диагностирован после выполнения операции по замене экспандера на эндопротез через 13 мес после завершения химиотерапии. По поводу рецидива произведено широкое иссечение кожи и в настоящее время проводится химиолучевая терапия с винорельбином. У 1 пациентки с пПР после предоперационной химиотерапии выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения головного мозга. Время до прогрессирования составило 14 месяцев. Лечение по поводу метастатического поражения головного мозга не проводилось, через 1 месяц больная умерла в связи с бурным прогрессированием процесса в головном мозге. Двухлетняя безрецидивная выживаемость во всей группе составила 89,4%.

На момент анализа результатов умерли 2/41 (4,9%) пациентки. Причинами летальных исходов были тромбоэмболия легочной артерии (в процессе химиотерапии) и метастазы в головном мозге. 2-летняя общая выживаемость во всей группе составила 95,1%. Данные об эффективности предоперационной химиотерапии цисплатином, доксорубицином и паклитакселом у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом представлены в таблице 2.

Данное исследование показало, что новый режим химиотерапии обладает эффективностью, превышающей стандартные антрациклин- и таксансодержащие режимы.

**Таблица 2. Эффективность предоперационной химиотерапии цисплатином, доксорубицином и паклитакселом у больных ранним ТНРМЖ**

Показатели эффективности	n (%)
Объективные эффекты:	38/40 (95,0%)
полная регрессия	12/40 (30,0%)
частичная регрессия	26/40 (65,0%)
стабилизация	2/40 (5,0%)
Патоморфологическая регрессия у больных, получивших хирургическое лечение:	
полная патоморфологическая регрессия (Ch1+Ch2);	26/40 (65,0%)
резидуальная опухоль (Ch3+Ch4)	14/40 (35,0%)

### Токсичность

У всех больных (100%) в процессе лечения развились те или иные осложнения различной степени выраженности, в том числе у 29/41 (70,7%) больных побочные эффекты 3–4 ст. были причиной коррекции терапии. Основными видами токсичности были миелосупрессия, мукозиты (стоматит), кожная токсичность.

Нейтропения 3–4 ст. на этапе предоперационной химиотерапии зафиксирована у 22/41 (53,7%) больных и требовала, согласно условиям протокола, приостановления лечения до восстановления показателей гемограммы. В общей сложности зафиксированы 3 случая фебрильной нейтропении. У 7 пациенток лечение было прекращено в связи с длительной глубокой нейтропенией в сочетании с другими токсическими явлениями 3–4 ст. Другие гематологические осложнения 3–4 ст. встречались гораздо реже и были представлены анемией 1–2 ст. у 18/41 (43,9%) больных и анемией 3 ст., потребовавшей трансфузии эритроцитарной массы – у 2/41 (4,8%) больных. Тромбоцитопения 1 ст. развилась у 6/41 (14,6%) пациенток.

Стоматит 1–3 ст. отмечался более чем у половины пациенток [25/41 (60,9%)], в том числе стоматит 3 степени стал причиной приостановления лечения до уменьшения симптомов токсичности у 8/41 (19,5%) больных.

Кожная токсичность 1–2 ст. отмечалась у 6/41 (14,6%) больных. Кожная токсичность 3 ст. зарегистрирована у 3/41 (7,3%) больных, у одной из которых стала причиной досрочного окончания терапии после 6 недель лечения.

Астения 1–2 степени отмечалась более чем у половины пациенток [36/41 (87,8%)], астения 3 степени зафиксирована у 5/41 (12,2%) больных.

Подробные данные о токсичности изученного режима представлены в таблице 3.

В результате коррекции режима медиана реальной дозовой интенсивности для цисплатина составила 26,7 мг/м<sup>2</sup>/нед (89,0% от запланированной), медиана кумулятивной дозы цисплатина составила 240 (180–240) мг/м<sup>2</sup>. Медиана дозовой интенсивности для доксорубицина во

**Таблица 3.** Токсичность режима еженедельных введений цисплатина, доксорубицина и паклитаксела

Виды токсичности (NCI CTC v.4)	1–2 степени (n=41)	3–4 степени (n=41)
Тромбоцитопения	6 (14,6%)	-
Анемия	18 (43,9%)	2 (4,8%) <sup>1</sup>
Нейтропения	41 (100%)	22 (53,7%)
Фебрильная нейтропения	-	3 (7,3%)
Стоматит	17 (41,5%)	8 (19,5%) <sup>1</sup>
Диарея	10 (24,4%)	-
Тошнота/рвота	27 (65,9%)	-
Кожная токсичность	6 (14,6%)	3 (7,3%) <sup>1</sup>
Периферическая нейропатия	9 (22,0%)	-
Инфекционные осложнения	6 (14,6%)	-
Тромбоз вен нижних конечностей	1 (2,4%)	1 (2,4%) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> токсичность 3 степени

<sup>2</sup> токсичность 5 степени

всей группе составила 22,2 мг/м<sup>2</sup>/нед (88,8% от запланированной), медиана кумулятивной дозы доксорубицина составила 200 (150–200) мг/м<sup>2</sup>. Медиана дозовой интенсивности для паклитаксела составила 89,0 мг/м<sup>2</sup>/нед (89,0% от запланированной), медиана кумулятивной дозы паклитаксела составила 800 (600–800) мг/м<sup>2</sup>. Суммарно проведены 318 еженедельных введений химиопрепаратов, что составило 97% от запланированных 328 еженедельных введений.

Медиана длительности лечения в нашем исследовании составила 8,9 (6–11) недель при запланированной продолжительности 8 недель, что соответствовало 8 еженедельным введениям.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование позволило разработать и апробировать в клинической практике новый интенсифицированный режим химиотерапии, предполагающий еженедельное введение трех цитотоксических препаратов: доксорубицина 25 мг/м<sup>2</sup>, цисплатина 30 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксела 100 мг/м<sup>2</sup> (в сочетании с первичной профилактикой Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг со 2 по 4 день). Этот режим был использован в качестве предоперационного у больных ранним первично операбельным РМЖ с тройным негативным фенотипом. Несмотря на относительно высокую токсичность лечения (нейтропения 3–4 ст. у 53,7% боль-

ных, стоматит 3 ст. – у 19,5% больных, кожная токсичность 1–2 ст. – у 14,6% больных и 3 ст. – у 7,3% больных) большинство пациенток (80,0%) смогли получить весь запланированный объем лечения, при этом потребность в модификации режима (снижение доз, увеличение интервалов между курсами) не отразилась существенным образом на качестве лечения, поскольку все три препарата вводились с медианой дозовой интенсивности, близкой к 90% от запланированной. Одна пациентка умерла в процессе химиотерапии от тромбоэмболии легочной артерии. Изученный нами режим предоперационной химиотерапии оказался высокоэффективным: у 95% больных были зафиксированы объективные эффекты, в т.ч. в 30% случаев – полные регрессии. Все больные были оперированы, и у 65% больных при гистологическом исследовании уда-

ленных тканей не было обнаружено жизнеспособных опухолевых клеток ни в молочной железе, ни в регионарных лимфоузлах. Как известно, достижение пПР при ТНРМЖ позволяет существенно улучшить прогноз в сравнении с больными, у которых выявлена резидуальная опухоль. Интересным оказался тот факт, что количество больных с пПР (65%) более чем вдвое превысило количество больных, у которых клинически лечебный эффект был расценен как полная регрессия (30%). Частота пПР была выше среди больных с наследственной формой заболевания (73,3%), хотя и в подгруппе больных с порадицическим ТНРМЖ частота пПР оказалась сравнительно высокой (58,3%). К моменту первого анализа результатов нашего исследования медиана времени наблюдения за больными составила 27,8 (19,9–51,2+) мес, за этот период прогрессирование болезни было зафиксировано у 3 больных: у 1 больной возникли метастазы в головном мозге и у 2 пациенток развились рецидивы в зоне послеоперационного рубца. Следует подчеркнуть, что у обеих пациенток с местными рецидивами предоперационная химиотерапия не привела к достижению пПР. Случаев прогрессирования болезни за счет висцеральных метастазов при данном сроке наблюдения не отмечено. В целом во всей группе двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 89,4%, а двухлетняя общая выживаемость – 95,1%.

Учитывая то, что в двух из трех случаев прогрессирование развилось в области послеоперационного рубца, представляется целесообразным пересмотреть подхо-

ды к адъювантной лучевой терапии у больных ранним РМЖ с тройным негативным фенотипом. В работах ряда авторов было показано, что послеоперационная лучевая терапия у больных ранним (T1–2N0M0) РМЖ с тройным негативным фенотипом позволяет улучшить результаты лечения. Так в исследовании Wang J. с соавт. показано, что проведение адъювантной лучевой терапии после радикальной мастэктомии у больных РМЖ с тройным негативным фенотипом I–II стадии позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости до 88,3% (против 74,6% без нее) и общей выживаемости до 90,4% (против 78,7%) без существенного увеличения токсичности [19].

В нашем исследовании все больные получали химиотерапию несколько меньшую по продолжительности и суммарным дозам доксорубицина и паклитаксела по сравнению со стандартным лечением. В связи с этим адъювантно, независимо от степени лечебного патоморфоза, всем больным назначались 4 курса химиотерапии по схе-

ме ФАС, несмотря на то, что стандартный подход к предоперационной химиотерапии предусматривает проведение всех запланированных курсов на дооперационном этапе. С учетом данных о том, что достижение пПР существенно улучшает прогноз больных РМЖ с тройным негативным фенотипом, представляется интересным и клинически обоснованным оценить возможность отказа от адъювантной химиотерапии в случае достижения пПР.

Таким образом, несмотря на относительно высокую токсичность, разработанный режим еженедельных введений цисплатина, доксорубицина и паклитаксела оказался высокоэффективным и, с учетом крайней агрессивности течения ТНРМЖ, может быть предложен в качестве предоперационной химиотерапии у данной категории больных. В связи с относительно высокой частотой и выраженностью симптомов токсичности лечение должно осуществляться в условиях специализированных онкологических учреждений, имеющих опыт и ресурсы для купирования возможных побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Liedtke C., Mazouni C., Hess K. R. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.*– 2008. V. 26.– I. 8.– P. 1275–1281.
- von Minckwitz G.I., Untch M., Blohmer J. U. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // *J Clin Oncol.*– 2012.– V. 30.– I. 15.– P. 1796–1804.
- Esserman L. J., Berry D. A., DeMichele A. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY1 TRIAL – CALGB150007/150012, ACRIN6657 // *J Clin Oncol.*– 2012.– V. 30.– I. 26.– P. 3242–3249.
- Darb-Esfahani S.I., Loibl S., Müller B. M. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy // *Breast Cancer Res.*– 2009.– V. 11.– I. 5.– R69.
- Rouzier R., Perou C. M., Symmans W. F. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // *Clin Cancer Res.*– 2005.– V. 11.– I. 16.– P. 5678–5685.
- Carey L. A., Dees E. C., Sawyer L. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes // *Clin Cancer Res.*– 2007.– V. 13.– I. 8.– P. 2329–2334.
- Wang S., Yang H., Tong F. Response to neoadjuvant therapy and disease free survival in patients with triple-negative breast cancer // *Gan To Kagaku Ryoho.*– 2009.– V. 36.– I. 2.– P. 255–258.
- Ring A. E., Smith I. E., Ashley S. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer // *Br J Cancer.*– 2004.– V. 91.– I. 12.– P. 2012–2017.
- Guarneri V., Broglio K., Kau S. W. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors // *J Clin Oncol.*– 2006.– V. 24.– I. 7.– P. 1037–1044.
- Rojas K. I. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer (TNBC) in a Peruvian institute // *ASCO Meeting Abstracts.*– 2013.– V. 31.– S. 15.– E12038.
- Torrisi R., Balduzzi A., Ghisini R. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel // *Cancer Chemother Pharmacol.*– 2008.– V. 62.– I. 4.– P. 667–672.
- Silver D. P., Richardson A. L., Eklund A. C. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.*– 2010.– V. 28.– I. 7.– P. 1145–1153.

13. Byrski T., Huzarski T., Dent R. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // *Breast Cancer Res Treat.*– 2014.– V. 147.– I. 2.– P. 401–405.
14. Frasci G., Comella P., Rinaldo M. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer // *Ann Oncol.*– 2009.– V. 20.– I. 7.– P. 1185–1192.
15. Yerushalmi R., Hayes M. M., Gelmon K. A. A phase II trial of a neoadjuvant platinum regimen for locally advanced breast cancer: pathologic response, long-term follow-up, and correlation with biomarkers // *Clin Breast Cancer.*– 2009.– V. 9.– I. 3.– P. 166–172.
16. Allred D. C., Harvey J. M., Berardo M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis // *Mod Pathol.*– 1998.– V. 11.– I. 2.– P. 155–168.
17. Bloom H. J., Richardson W. W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years // *Br J Cancer.*– 1957.– V. 11.– I. 3.– P. 359–377.
18. Chevallier B., Roche H., Olivier J. P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate // *Am J Clin Oncol.*– 1993.– V. 16.– I. 3.– P. 223–228.
19. Wang J., Shi M., Ling R. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial // *Radiother Oncol.*– 2011.– V. 100.– I. 2.– P. 200–204.