

¹ НИИ клинической онкологии
им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
(Москва, Россия)

² ФГБОУ «Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования»
Минздрава России
(Москва, Россия)

³ ФГБУ «Национальный
медицинский
исследовательский центр
кардиологии»
Минздрава России
(Москва, Россия)

ИНТЕНСИФИЦИРОВАННЫЙ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИЙ РЕЖИМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ

М.Б. Стенина¹, Е.В. Глазкова¹, М.А. Фролова¹, А.А. Румянцев¹,
А.В. Петровский¹, О.В. Крохина¹, Я.В. Вишневецкая¹, О.П. Трофимова^{1,2},
А.А. Авалян³, О.Ю. Горбачева¹, С.А. Тюляндин¹

INTENSIFIED NEOADJUVANT PLATINUM BASED CHEMOTHERAPY REGIMEN FOR LOCALLY ADVANCED TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

М.Б. Стенина¹

Доктор медицинских наук, ведущий
аучный сотрудник онкологического
отделения лекарственных методов
лечения (химиотерапевтического) № 1
НИИ клинической онкологии
им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России.
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.

Е.В. Глазкова¹

Кандидат медицинских наук,
врач-онколог онкологического
отделения лекарственных методов
лечения (химиотерапевтического) № 1.

М.А. Фролова¹

Доктор медицинских наук, ведущий
научный сотрудник онкологического
отделения лекарственных методов
лечения (химиотерапевтического) № 1.

А.А. Румянцев¹

Кандидат медицинских наук, старший
научный сотрудник онкологического
отделения лекарственных методов
лечения (химиотерапевтического) № 4
отдела лекарственного лечения.

А.В. Петровский¹

Кандидат медицинских наук,
заместитель директора по образова-
тельной деятельности, заведующий
отделением – врач онколог
онкологического отделения
хирургических
методов лечения № 15 (комбинирован-
ного лечения опухолей молочной железы)

О.В. Крохина¹

Кандидат медицинских наук, ведущий
научный сотрудник отделения
пластической хирургии.

Я.В. Вишневецкая¹

Кандидат медицинских наук,
врач-патологоанатом Центра
морфологической и молекулярно-
генетической диагностики
опухолей НИИ клинической онкологии.

О.П. Трофимова^{1,2}

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отделения
радиотерапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, профессор кафедры онкологии
и паллиативной медицины им. акаде-
мика Савицкого ФГБОУ РМА НПО МЗ РФ.

А.А. Авалян³

Кандидат медицинских наук, младший
научный сотрудник отдела ультра-
звуковых методов исследования ФГБУ
«НМИЦ кардиологии» Минздрава России.
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а.

О.Ю. Горбачева¹

Научный сотрудник отделения пласти-
ческой хирургии.

С.А. Тюляндин¹

Доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник
онкологического отделения
лекарственных методов лечения
(химиотерапевтического) № 2.

М.Б. Stenina¹

Doctor of Medicine, PhD, Leading
Researcher, Department of Chemotherapy
№ 1 N.N. Trapeznikov Research Institute
of Clinical Oncology, Federal State
Budgetary Institution «N.N. Blokhin
National Medical Research Center
of Oncology» of the Ministry of Health
of the Russian Federation.
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.

E.V. Glazkova¹

Doctor of Medicine, PhD, medical oncologist, Department of Chemotherapy № 1.

M.A. Frolova¹

Doctor of Medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy № 1.

A.A. Rumyantsev¹

Doctor of Medicine, PhD, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 4.

A.V. Petrovsky¹

Doctor of Medicine, Ph.D., Deputy Director.

O.V. Krochina¹

Doctor of Medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Plastic Surgery.

Y.V. Vishnevskaya¹

Doctor of Medicine, PhD, pathologist, Center for Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors

O.P. Trofimova^{1,2}

Doctor of Medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Radiotherapy, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education Ministry of Health of the Russian Federation.

A.A. Avalian³

Junior Researcher, Department of ultrasound methods, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow, st. 3rd Cherepkovskaya, 15a.

O.Y. Gorbacheva¹

Researcher, Department of Plastic Surgery.

S.A. Tjulandin¹

Doctor of Medicine, PhD, Professor of Medical Oncology, Senior Clinical Researcher.

Введение: высокий пролиферативный потенциал тройного негативного рака молочной железы (ТН РМЖ) определяет важность интенсификации режимов неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

Пациенты и методы: в нерандомизированном одностороннем исследовании II фазы приняли участие 80 больных местно-распространенным первично не операбельным (стадии IIIA, IIIB, IIIC) ТН РМЖ. Все больные получали НАХТ по схеме: доxorубин 40 мг/м² в/в, паклитаксел 160 мг/м² в/в, цисплатин 50 мг/м² в/в; все препараты вводились в 1-й день, планировалось проведение 8 курсов с интервалом 2 нед. (в сочетании с колониестимулирующими факторами). После завершения НАХТ проводилось хирургическое вмешательство с оценкой степени лекарственного патоморфоза. Первичной конечной точкой была частота полных патоморфологических регрессий (пПР), вторичными – 5-летняя безрецидивная (БРВ) и общая выживаемости (ОВ), токсичность.

Статистическая гипотеза: ожидалось, что применение нового интенсифицированного режима НАХТ позволит увеличить частоту пПР с 40% до 60%. При заданном уровне ошибки 1-го рода ($\alpha=0,05$) и ошибки 2-го рода ($\beta=0,2$) в исследовании необходимо было включить 77 пациенток. При соблюдении этих условий мощность исследования составила 80%.

Результаты: частота пПР составила 62,5% (95% ДИ 50,9–73,1); 5-летняя ОВ – 74%, 5-летняя БРВ – 69%. Основными видами токсичности были: анемия (98,7% больных, в т.ч. 3 ст. – у 37,5% больных); нейтропения (85,0% больных, в т.ч. 3–4 ст. – 57,5% больных; фебрильная нейтропения – у 3,7% больных); тошнота (100% больных, в т.ч. 3 ст. 3,8% больных), полинейропатия (50,0% больных, в т.ч. 3 ст. – у 8,7% больных).

Заключение: частота пПР регрессий составила 62,5%, что соответствует статистической гипотезе с заявленной частотой данного показателя более 60%. Высокая эффективность и управляемая токсичность позволяют рассматривать изученный режим в качестве одного из возможных вариантов НАХТ местно-распространенного ТН РМЖ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, тройной негативный фенотип, неoadъювантная химиотерапия, полная патоморфологическая регрессия.

Introduction: The high proliferative potential of triple negative breast cancer (TNBC) determines the importance of intensifying neoadjuvant chemotherapy regimens.

Patients and methods: 80 patients (pts) with locally advanced TNBC (stages IIIA, IIIB, IIIC) were included in a non-randomized single-arm phase II study. All pts received neoadjuvant chemotherapy: doxorubicin 40 mg/m² IV, paclitaxel 160 mg/m² IV, cisplatin 50 mg/m² IV; all drugs were administered on the 1st day. It was planned to conduct 8 courses with an interval of 2 weeks (with colony-stimulating factors) followed by surgical treatment and pathological assessment. The primary end point was the rate of pathological complete response (pCR); the second end points were 5-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and toxicity.

Statistical hypothesis: it was expected that the use of a new intensified regimen of neoadjuvant chemotherapy would increase the incidence of pCR from 40% to 60%. Given the level of type 1 error ($\alpha = 0,05$) and type 2 error ($\beta = 0,2$), 77 pts had to be included in the study. Under these conditions, the power of the study was 80%.

Results: the rate of pCR was 62.5% (95% CI 50.9–73.1); 5-year OS – 74%, 5-year DFS – 69%. The main toxicity was: anemia (98.7% pts, including gr. 3 – 37.5% pts); neutropenia (85.0% pts, including gr. 3–4 – 57.5% pts; febrile neutropenia – 3.7% pts); nausea (100% pts, including gr. 3 – 3.8% pts), polyneuropathy (50.0% pts, including gr. 3 – 8.7% pts).

Conclusion: the rate of pCR was 62.5%, which corresponds to the statistical hypothesis with the stated frequency of this indicator of more than 60%. High efficacy and controlled toxicity allow us to consider the studied regimen as one of the possible options for neoadjuvant chemotherapy for locally advanced TNBC.

Key words: locally advanced breast cancer, triple negative phenotype, neoadjuvant chemotherapy, complete pathomorphological response.

Тройной негативный фенотип рака молочной железы (ТН РМЖ) является фактором неблагоприятного прогноза и ассоциируется с быстрым прогрессированием болезни после первичного лечения и короткими сроками ремиссии и жизни при метастатической болезни [1]. Вместе с тем на начальных этапах лечения этот вариант РМЖ отличается высокой чувствительностью к химиотерапии (ХТ), и, в случае неoadъювантной терапии, у значительной части больных удается добиться полных патоморфологических регрессий (пПР), что существенно улучшает прогноз и влияет на объем постнеoadъювантной ХТ. В связи с отсутствием известных молекулярных мишеней ХТ все еще является ведущим методом лекарственной терапии ТН РМЖ, хотя в перечень препаратов, используемых для лечения этого варианта РМЖ, уже вошли иммунотерапевтические лекарственные средства, которые используются как при метастатическом, так и при раннем/местнораспространенном заболевании.

Высокий пролиферативный потенциал ТН РМЖ определяет значимость интенсификации режимов ХТ, особенно при ранних и местнораспространенных стадиях, при которых излечение является реальной задачей и напрямую зависит от полноценности неoadъювантной ХТ как с точки зрения используемых доз, так и интервалов между курсами/введениями химиопрепаратов.

Основными компонентами неoadъювантных режимов ХТ являются антрациклины и таксаны. Значение производных платины окончательно не определено, но, по данным ряда авторов, их включение в неoadъювантные режимы позволяет увеличить частоту полных пПР. Согласно данным мета-анализа исследований по неoadъювантной терапии ТН РМЖ, добавление производных платины к антрациклин-таксан содержащим режимам приводит к увеличению частоты пПР на 13,8% [2].

Целью нашей работы было изучение эффективности и токсичности интенсифицированного платиносодержащего режима неoadъювантной ХТ у больных местнораспространенным первично неопербельным ТН РМЖ. По своему дизайну работа является нерандомизированным исследованием II фазы. Первичной конечной точкой была оценка частоты пПР, вторичными конечными точками – безрецидивная выживаемость (БРВ), общая выживаемость (ОВ), а также токсичность изучаемого режима ХТ.

Материал и методы. В исследование включались больные местнораспространенным первично неопербельным РМЖ (стадии IIIA, IIIB, IIIC) с тройным негативным фенотипом (отрицательные рецепторы эстрогенов, прогестерона, HER2).

Планируемое лечение предполагало проведение на первом этапе 8 курсов неoadъювантной ХТ по схеме:

- доксорубин 40 мг/м² в/в в течение 20 мин.;
- паклитаксел 160 мг/м² в/в в течение 3 часов;

- цисплатин 50 мг/м² в/в капельно (в сочетании с гидратацией в объеме 3000 мл физиологического раствора).

Все препараты вводились в 1-й день каждого курса, интервал между курсами составлял 14 дней. Таким образом, планируемая длительность неoadъювантной ХТ составляла 16 недель. Всем пациенткам проводилась первичная профилактика нейтропении с помощью Г-КСФ (филграстима), который вводился в дозе 5 мкг/кг со 2-го по 6-й дни каждого курса. Все больные получали стандартную антиэметогенную терапию и премедикацию перед введением паклитаксела.

Очередной курс ХТ проводился при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9$ /л. При содержании нейтрофилов и тромбоцитов ниже указанных значений очередной курс ХТ откладывался до восстановления показателей крови.

Протоколом исследования был определен порядок действий врача в случае развития осложнений ХТ (табл. 1, 2). При развитии первого эпизода осложненной гематологической токсичности производилась редукция доз препаратов в зависимости от характера и степени выраженности токсичности. При повторной потребности в редукции дозы введение препарата, вызвавшего данный вид токсичности, прекращалось.

На этапе скрининга проводилось полное клинико-лабораторное обследование, целью которого было уточнение степени распространения болезни, а также оценка функции внутренних органов. Для этого после общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография и УЗИ молочных желез и регионарных зон, МРТ молочных желез – по показаниям, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, скintiграфия костей скелета, а при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография этих участков скелета.

У всех больных до начала лечения выполнялась соебиопсия первичной опухоли и/или метастатических лимфоузлов с гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием, которое включало определение рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) (по методу Allred DC), HER2 и Ki67 [3, 4].

Кроме того, в план обследования входили общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, оценка функции сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ), анализ крови на наличие мутаций *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*. Кардиологическое обследование до начала лечения и мониторинг в процессе ХТ и после ее завершения (ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочные тесты) проводились в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. А.Л. Мясникова» Минздрава России [5].

Оценка эффекта терапии перед началом каждого курса ХТ проводилась клинически (осмотр, пальпация с оценкой размеров первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах). После 4-го курса ХТ выполнялась инструментальная оценка эффекта с помощью УЗИ

Таблица 1.

Регламент действий врача при развитии симптомов токсичности

Проявление и степень токсичности	Порядок действий
Отсрочка очередного курса более чем на 7 дней	Редукция доз всех препаратов на 1 дозовый уровень
Фебрильная нейтропения	Отсрочка лечения до разрешения инфекционного процесса; редукция доз всех препаратов на 1 дозовый уровень
Анемия 3 ст.	Продолжение ХТ в прежних дозах, переливание эритроцитарной массы
Негематологическая токсичность >1 ст. (кроме полинейропатии)	Отсрочка лечения до регрессии симптомов до ≤1 ст.
Стоматит 3 ст.	Отсрочка лечения до регрессии симптомов до ≤1 ст.; продолжение ХТ с редукцией дозы доксорубицина на 1 уровень
Полинейропатия ≥2 ст.	Продолжение ХТ с редукцией доз паклитаксела и цисплатина на 1 уровень. При дальнейшем усугублении полинейропатии прекращение ХТ

Таблица 2.

Схема редукции доз препаратов при развитии токсичности

Препарат	Доза, соответствующая 100% (исходный уровень)	1-й уровень редукции
Доксорубицин	40 мг/м ²	30 мг/м ²
Цисплатин	50 мг/м ²	40 мг/м ²
Паклитаксел	160 мг/м ²	130 мг/м ²

молочных желез и регионарных зон. По окончании ХТ (перед хирургическим лечением) выполнялись маммография, УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, рентгенография органов грудной клетки, кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, по показаниям – консультация кардиолога).

В течение 3–5 недель после завершения неоадьювантной ХТ выполнялось хирургическое вмешательство, объем которого выбирался индивидуально с учетом клинико-anamnestических особенностей, в том числе мутационного статуса *BRCA1/2*, и предпочтений пациентки.

В удаленном материале оценивалась степень лекарственного патоморфоза по методу Лавниковой Г.А. [6]. Пациенткам с пПР адьювантная системная терапия не назначалась. При резидуальной опухоли назначались 6–8 курсов адьювантной ХТ капецитабином 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед. либо динамическое наблюдение.

В течение 4–6 нед. после хирургического вмешательства всем пациенткам проводилась адьювантная ЛТ в соответствии с первичной распространенностью опухолевого процесса (СОД 50 Гр, РОД 2 Гр). Допускалось одновременное проведение адьювантной ЛТ и адьювантной ХТ капецитабином.

После завершения лечения пациентки наблюдались с периодичностью 1 раз в 3 мес. в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес. – в течение последующих 2–3 лет наблюдения.

Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты пПР. Вторичными конечными точка-

ми были БРВ, ОВ, а также оценка токсичности изучаемого режима ХТ. Показатели общей и безрецидивной выживаемости анализировались с помощью метода Каплана-Мейера. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2×2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал (ДИ) и двусторонний P.

В соответствии со статистической гипотезой ожидалось, что применение нового интенсифицированного режима неоадьювантной ХТ позволит увеличить частоту пПР с 40% (усредненный показатель частоты пПР при использовании бесплатиновых антрациклин-/таксан-содержащих режимов) до 60% (при использовании исследуемого интенсифицированного платиносодержащего режима). При заданном уровне ошибки 1-го рода ($\alpha=0,05$) и ошибки 2-го рода ($\beta=0,2$) в исследование необходимо было включить 77 пациенток для получения статистически значимых результатов. При соблюдении этих условий мощность исследования составила 80%.

Характеристика больных. В исследование были включены 80 больных, которые получали неоадьювантную ХТ в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2014 по 2018 гг. Основные клинико-anamnestические характеристики больных, принявших участие в исследовании, представлены в табл. 3.

Медиана возраста составила 46 (25–68) лет. Все больные характеризовались удовлетворительным

Таблица 3.

Характеристика больных, принявших участие в исследовании

Количество больных, n (%)	80 (100%)
Медиана возраста, годы (мин.-макс.)	46 (25–68)
Общее состояние по ECOG: 0–1 балл	80 (100%)
Размер опухолевого узла	
• T0	1/80 (1,2)
• T1	5/80 (6,3%)
• T2	12/80 (13,7%)
• T3	5/80 (6,3%)
• T4	57/80 (71,3%)
Состояние регионарных лимфоузлов:	
• N0	5/80 (6,3%)
• N1	23/80 (28,7%)
• N2	17/80 (21,3%)
• N3	35/80 (43,8%)
Отдаленные метастазы	
• M0	80 (100%)
Стадия	
• IIIA	16/80 (20,0%)
• IIIB	31/80 (38,7%)
• IIIC	33/80 (41,3%)
Степень злокачественности, n (%):	
• 2	42/80 (52,5%)
• 3	38/80 (47,5%)
Индекс пролиферации:	
• высокий ($\geq 20\%$), n (%)	80/80 (100%)
• медиана индекса пролиферации (%), (мин.-макс.)	79,8 (20–98)
• нижний квартиль индекса пролиферации (%)	60
• верхний квартиль индекса пролиферации (%)	90
Мутации BRCA1/BRCA2, CHEK2 n (%)	23/80 (28,7%)
Первично-множественные синхронные злокачественные опухоли, n (%)	2/80 (2,5%)

общим состоянием (≤ 1 балл по шкале ECOG). Клинически размеры первичной опухоли были преимущественно представлены значением cT4 – у 57/80 (71,3%). У одной пациентки не было выявлено первичного очага в ткани молочной железы, диагноз РМЖ был установлен при гистологическом и ИГХ исследовании биоптата аксиллярного лимфатического узла. У большинства больных имелось поражение регионарных лимфатических узлов, соответствовавшее cN1 – у 23/80 (28,7%) больных, cN2 – у 17/80 (21,3%) больных, cN3 – у 35/80 (43,8%) больных. У всех пациенток по результатам скринингового обследования, проведенного до начала лечения, отсутствовали признаки отдаленного метастазирования. В 80% случаев у больных, включенных в исследование, были диагностированы IIIB и IIIC стадии.

По гистологическому типу в подавляющем большинстве случаев (у 79/80 (98,8%) больных) опухоли были представлены инвазивным протоковым раком неспецифического типа, инвазивный дольковый рак был диагностирован у одной больной. Во всех случаях опухоли характеризовались умеренной и высокой степенью злокачественности: 2 степень злокачественности

выявлена у 42/80 (52,5%) пациенток, 3 степень – у 38/80 (47,5%).

Индекс пролиферации Ki67 во всех случаях составлял $\geq 20\%$. Медиана индекса пролиферации составила 79,8% (20–98%).

Анализ герминальных мутаций *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* в крови был проведен у всех 80 пациенток. Мутации *BRCA1* и *CHEK2* были выявлены у 23/80 (28,7%) пациенток, в том числе у 22/23 (95,7%) пациенток в крови определялась герминальная мутация *BRCA1*, у 1 из 23 пациенток – мутация *CHEK2*. В двух случаях мутации гена *BRCA1* были выявлены при выполнении секвенирования. Мутаций *BRCA2* выявлено не было.

Первично множественные синхронные злокачественные новообразования молочных желез диагностированы у 2/80 (2,5%) пациенток (у обеих больных имелись мутации *BRCA1*) и были представлены ТН РМЖ. У одной пациентки опухолевый процесс являлся первично не операбельным с обеих сторон, у второй пациентки первично не операбельной являлась опухоль одной молочной железы, степень лекарственного патоморфоза со стороны первично операбельной опухоли в анализ эффективности не включалась.

Таким образом, больные, включенные в исследование, характеризовались молодым возрастом, а также совокупностью признаков неблагоприятного прогноза: высокий индекс пролиферации и 2-3 степени злокачественности были определены у всех больных. У 28,7% пациентов была выявлена наследственная природа заболевания.

Характеристика проведенного лечения.

В общей сложности запланированный объем ХТ (8 курсов) удалось провести у 61/80 (76,3%) больной, в т.ч. у 25/80 (31,2%) больных – без модификации режима ХТ, т.е. с запланированными интервалами (1 раз в 14 дней) без редукции доз химиопрепаратов; у 13/80 (16,2%) больных проведены 7 курсов ХТ, у 5/80 (6,2%) больных ХТ была прекращена после 6 курсов, у одной пациентки оперативное лечение было выполнено после 5 курсов ХТ. Среди больных, получивших менее 8 курсов ХТ, основной причиной досрочного завершения лечения в подавляющем большинстве случаев (18/19 (94,7%) больных) была токсичность, требовавшая последовательной редукции доз препаратов вплоть до их отмены; в одном случае ХТ была завершена из-за отказа пациентки от проведения последнего курса (по причинам, не связанным с токсичностью лечения). Во всех случаях к моменту досрочного завершения ХТ опухолевый процесс достиг операбельного состояния, что позволило выполнить хирургическое лечение в сроки, соответствовавшие условиям протокола.

В соответствии с исследуемым режимом лечения планируемые кумулятивные дозы препаратов составляли для доксорубина 320 (40×8) мг/м², для цисплатина – 400 (50×8) мг/м², для паклитаксела – 1280 (160×8) мг/м². Медианы реальных кумулятивных доз не отличались от запланированных и составили для доксорубина 320 (260–320) мг/м², для цисплатина – 400 (50–400) мг/м², для паклитаксела – 1280 (885–1350) мг/м². Планируемая плотность доз составляла для доксорубина 20 мг/м²/нед., для паклитаксела – 80 мг/м²/нед., для цисплатина – 25 мг/м²/нед. В связи с необходимостью коррекции у части больных режима ХТ медианы реальной плотности доз составили для доксорубина – 19 мг/м²/нед. (98% от запланированной), для цисплатина – 24 мг/м²/нед. (96% от запланированной), для паклитаксела – 75 мг/м²/нед. (93,7% от запланированной).

У двух пациенток лечение проводилось с заменой цисплатина на карбоплатин в дозе АUC4 1 раз в 14 дней. В одном случае модификация режима была связана с развитием нефротоксичности после 1-го курса ХТ, во втором случае на этапе планирования неoadъювантной терапии цисплатин был заменен на карбоплатин в связи с повышенным риском нефротоксичности (нефрэктомия в анамнезе по поводу врожденной аномалии развития почки). У одной пациентки в связи с полинейропатией 3 ст. на фоне последовательной редукции доз паклитаксела и

цисплатина завершающий курс ХТ был проведен с заменой цисплатина на карбоплатин.

Таким образом, несмотря на потребность в модификации режима ХТ у большинства больных, удалось провести неoadъювантную ХТ с поддержанием запланированных или близких к запланированным кумулятивных доз препаратов и интенсивности их введения.

Эффективность оригинального интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadъювантной химиотерапии.

Объективные эффекты. Объективные эффекты были зафиксированы у 79/80 (98,8%) больных и заключались в существенном уменьшении вплоть до полного исчезновения первичной опухоли в молочной железе и метастазов в лимфатических узлах, исчезновении отека кожи по данным осмотра и инструментальных методов обследования (УЗИ, маммография, МРТ молочных желез); полная клиническая регрессия опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах была зафиксирована в 12/80 (14,8%) случаев; у одной пациентки была отмечена стабилизация опухолевого процесса после завершения неoadъювантной ХТ. Случаев прогрессирования опухоли в процессе ХТ отмечено не было.

В общей сложности у 78/80 (97,5%) больных в результате неoadъювантной ХТ опухолевый процесс из первично не операбельного был переведен в операбельное состояние. Непосредственно после завершения неoadъювантной ХТ хирургическое лечение было выполнено у 78/80 (97,5%) пациенток. У одной пациентки, получившей 8 курсов ХТ, в связи с сохранившимся отеком кожи и массивным конгломератом метастатических лимфоузлов в аксиллярной области была проведена неoadъювантная ЛТ с последующей радикальной мастэктомией. Еще у одной пациентки через 4 нед. после завершения неoadъювантной ХТ развились ТЭЛА и острая сердечная недостаточность, приведшие к летальному исходу.

Таким образом, 79/80 (98,7%) больных, включая пациентку с предоперационной ЛТ, получили хирургическое лечение различного объема:

- радикальная мастэктомия – у 54/79 (68,3%) больных;
- органосохраняющая операция – у 6/79 (7,6%) больных с исходным отсутствием признаков вовлечения кожи;
- радикальная мастэктомия + профилактическая мастэктомия с контралатеральной стороны – 19/79 (24,0%) больных всей группы (19/22 (86,3%) больных с клинически значимыми мутациями *BRCA1*).

Частота полных патоморфологических эффектов. Несмотря на то, что у двух больных не удалось получить информацию о лекарственном патоморфозе после неoadъювантной ХТ (у одной пациентки перед операцией была проведена лучевая терапия; одна пациентка погибла до операции от ТЭЛА) часто-

та пПР рассчитана во всей группе включенных в исследование больных (т.е. в так называемой intent-to-treat популяции). В удаленных опухолях обнаружено:

- патоморфоз 4 ст. (пПР) – у 50/80 (62,5%; 95% ДИ 50,9–73,1) больных, в т.ч. у больной с синхронным первично не операбельным процессом пПР был достигнут в опухолях обеих молочных желез;
- патоморфоз 3 ст. – у 18/80 (22,5%; 95% ДИ 13,9–33,2) больных;
- патоморфоз 2 ст. – у 8/80 (10,0%; 95% ДИ 4,4–18,8) больных;
- патоморфоз 1 ст. – у 1/80 (1,2%; 95% ДИ 0,01–6,7) больных;
- отсутствие признаков патоморфоза – у 1/80 (1,2%; 95% ДИ 0,01–6,7) больных.

Таким образом, частота пПР в результате предоперационной интенсифицированной ХТ паклитакселом, цисплатином и доксорубицином составила 62,5%, что соответствует статистической гипотезе с заявленной частотой пПР более 60%.

Безрецидивная и общая выживаемость. На момент анализа результатов медиана времени наблюдения за больными составила 54,7 мес. (36,3–80,9 мес.); все больные полностью завершили весь необходимый объем первичного лечения (неoadъювантную и постнеoadъювантную ХТ, оперативное лечение, адъювантную лучевую терапию). Состояние больных на момент анализа результатов:

- 60/80 больных живы, в т.ч. 57/80 больных – без признаков прогрессирования;
- 20/80 больных умерли:
 - 18/80 больных – от прогрессирования заболевания
 - 2/80 больная – от других причин (ТЭЛА, рак яичников).

5-летняя ОВ составила 74%, 5-летняя БРВ – 69%. Кривые БРВ и ОВ представлены на рис. 1.

Мы отметили сравнительно высокую частоту метастатического поражения головного мозга у наших больных (9/80 больных; 11,3%), при этом какой-либо связи между наличием резидуальной опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах и развитием в последующем метастатического поражения головного мозга выявлено не было, в 7 из 9 случаев у этих больных было отмечено развитие патоморфоза 3-4 степени в результате неoadъювантной ХТ.

При анализе показателей 3-летней БРВ в зависимости от результатов предоперационной ХТ (пПР в сравнении с резидуальной опухолью) получены статистически значимые различия с преимуществом в группе пПР: 80,6 и 54,2% соответственно ($p=0,036$) (рис. 2).

Токсичность интенсифицированного трехкомпонентного режима неoadъювантной химиотерапии. В общей сложности 80 пациенток получили 621 курс ХТ. В процессе неoadъювантной ХТ все больные испытывали те или иные побочные эффекты, преоб-

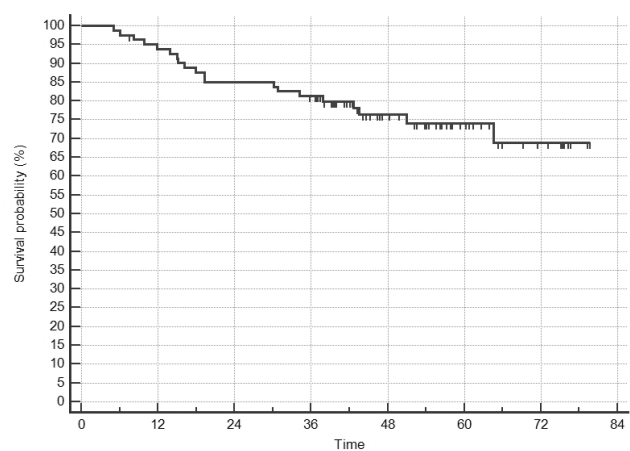
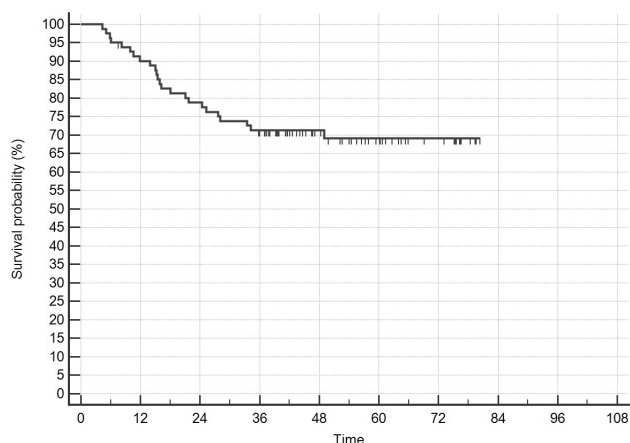


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера безрецидивной (А) и общей (Б) выживаемости больных местнораспространенным ТН РМЖ, получавших интенсифицированный платиносодержащий режим неoadъювантной химиотерапии

ладающим видом токсичности была гематологическая. Основной причиной досрочного завершения лечения у 18 из 19 больных, получивших менее 8 курсов ХТ, была токсичность, требовавшая последовательной редукции доз препаратов вплоть до их отмены. Увеличение интервала между курсами потребовалось 54/80 (67,5%) больных. Причинами задержки очередного курса ХТ были гематологическая токсичность (тромбоцитопения любой степени, нейтропения >2 ст.) – у 45/80 (56,2%) больных, инфекционные осложнения (реактивация вируса Herpes Zoster (2 больные), катетер-ассоциированная инфекция (1 больная) и постинъекционный абсцесс (1 больная)) – у 3/80 (3,7%) больных, стоматит 2-3 степени – у 2/80 (2,5%) больных, а также другие причины (государственные праздники, семейные обстоятельства) – у 5/80 (6,2%).

Гематологическая токсичность. В спектре гематологической токсичности превалировала анемия, развившаяся в общей сложности у 79/80 (98,7%) больных, в том числе у 30/80 (37,5%) больных – 3 ст.; при проведении 31 из 621 (5,0%) курса ХТ потребовалось переливание эритроцитарной массы (гемотрансфузии проводились при уровне гемоглобина <80 г/л, а также при наличии клинически значимых симптомов

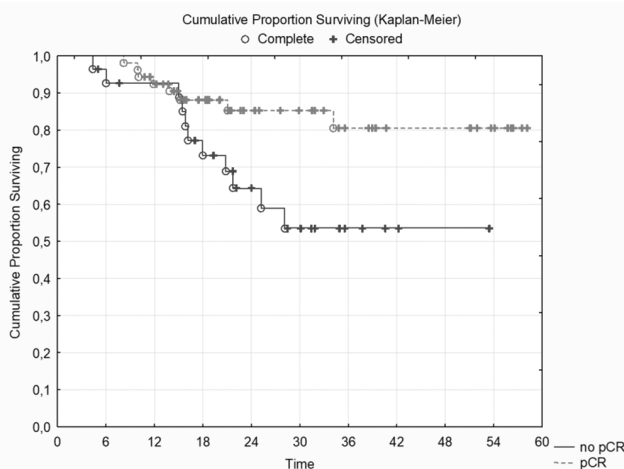


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера безрецидивной выживаемости у больных с полным патоморфологическим регрессом (красный цвет) и резидуальной опухолью (синий цвет)

анемии). Терапия производными эритропоэтина в период лечения не проводилась.

Нейтропения всех степеней была зафиксирована у 68/80 (85,0%) больных, в том числе 3–4 ст. – у 46/80 (57,5%) больных. Несмотря на относительно высокую частоту нейтропении 3–4 ст., фебрильные состояния возникли у 3/80 (3,7%) больных.

Тромбоцитопения всех степеней была выявлена у 24/80 (30,0%) больных, в том числе 3–4 ст. – у 6/80 (7,5%) больных, среди которых у 3 больных цисплатин был заменен на карбоплатин. У одной из пациенток, получавшей карбоплатин с первого курса ХТ, развитие клинически значимой тромбоцитопении отмечено только после 7 курса лечения. У 2 больных глубокая тромбоцитопения осложнилась геморрагическим синдромом, что потребовало заместительной гемотрансфузионной терапии (переливание эритроцитарной массы, тромбоконцентрата). В одном случае развитие геморрагического синдрома было ассоциировано с тромбоцитопенией на фоне терапии карбоплатином, в дальнейшем данной пациентке лечение было продолжено с редукцией дозы карбоплатина до АУС3. Во втором случае имела место длительная (более 28 дней) тромбоцитопения, что послужило причиной досрочного (после 6 курсов) прекращения ХТ и проведения хирургического этапа лечения после

нормализации показателей крови (опухоль достигла операбельного состояния после 6 курсов ХТ).

Подробная характеристика частоты и степени выраженности гематологической токсичности представлена в табл. 4.

Негематологическая токсичность. Преобладающим видом негематологической токсичности была тошнота, которую в той или иной степени испытывали все 80 (100%) больных, однако в результате применения стандартной антиэметогенной терапии (блокаторы НТ3-рецепторов, глюкокортикостероиды, блокаторы NK1-рецепторов) выраженность этого осложнения не превышала 1–2 ст., и лишь у 3/80 (3,8%) больных лечение осложнялось тошнотой и рвотой 3 ст.

У 40/80 (50,0%) больных отмечено появление симптомов нейротоксичности в виде сенсорной полинейропатии, в т.ч. у 7/80 (8,7%) больных – 3 ст. Во всех случаях выраженной полинейропатии регрессия ее до ≤1 ст. наблюдалось в течение 6 мес. после завершения ХТ.

Симптомы кожной токсичности наблюдались у 22/80 (27,5%) больных, в т.ч. 3 ст. – у 3/80 (3,7%) больных. Кожная токсичность была представлена ладонно-подошвенным синдромом, гиперпигментацией кожи дистальных отделов конечностей, а также онихолизом. Уменьшение симптомов кожной токсичности до ≤1 ст. отмечено у всех пациенток на фоне коррекции режима ХТ и симптоматической терапии с полным исчезновением симптомов в течение 2-3 недель после завершения ХТ.

Стоматит развился у 24/80 (30,0%) больных, в т.ч. 3 ст. – у 9/80 (11,2%) больных; в подавляющем большинстве случаев на фоне соответствующей симптоматической терапии явления стоматита 3 ст. разрешались до ≤1 ст. к началу очередного курса и не являлись причиной задержки лечения.

При оценке сократительной способности миокарда медиана ФВлж до начала ХТ составила 66,5±0,7%, после ХТ – 60,3±0,7%. Снижение ФВлж на ≥10% от исходных значений (в пределах нормальных показателей) отмечено у 31,4% больных. Вместе с тем углубленное кардиологическое обследование показало, что у всех больных РМЖ после антрациклинсодержащей ХТ наблюдались повышение биомаркеров повреждения

Таблица 4.

Гематологическая токсичность интенсифицированного режима неоадъювантной химиотерапии (n=80)

Вид токсичности	Все степени, n/N (%)	1–2 ст., n/N (%)	3–4 ст., n/N (%)
Анемия	79/80 (98,7%)	61,5% (49/80)	37,5% (30/80)
Нейтропения	68/80 (85,0%)	27,5% (22/80)	57,5% (46/80)
Фебрильная нейтропения	3/80 (3,7%)	–	–
Тромбоцитопения	24/80 (30,0%)	18/80 (22,5%)	6/80 (7,5%)
Геморрагический синдром	2/80 (2,5%)	2/80 (2,5%)	0

миокарда (тропонина Твч и NT-proBNP) и снижение показателей деформационных свойств миокарда левого желудочка. Риск развития субклинической кардиотоксичности был выше при использовании более высоких кумулятивных доз доксорубицина (320 мг/м^2), а также при наличии сопутствующей артериальной гипертонии [5].

Нефротоксичность отмечена у 4/80 (5,0%) больных, все эпизоды соответствовали 1–2 ст. выраженности, проявлялись повышением креатинина, были связаны с введением цисплатина и во всех случаях разрешались на фоне симптоматической инфузионной терапии. Во всех случаях пациентки продолжили терапию с редукцией дозы цисплатина на 20%. В одном случае развитие нефротоксичности было отмечено уже после 1-го курса терапии, в связи с чем дальнейшее лечение было продолжено с заменой цисплатина на карбоплатин в дозе AUC4 1 раз в 2 нед. В одном случае после редукции дозы цисплатина был отмечен повторный эпизод повышения уровня креатинина; с учетом количества курсов ХТ (7) и ее эффективности (достигнуто операбельное состояние), а также совокупности симптомов других видов токсичности лекарственное лечение данной пациентки было завершено досрочно, проведено хирургическое лечение.

У 11/80 (13,7%) больных лечение осложнилось развитием диареи, в т.ч. у 2/80 (2,5%) – 3 ст. Во всех случаях диарея была купирована с помощью средств симптоматической терапии с включением лоперамида. Ни в одном случае диарея не являлась причиной модификации режима ХТ или досрочного прекращения лечения.

Инфекционные осложнения, не связанные с глубокой нейтропенией, развились у 4/80 (5%) больных, соответствовали 1-2 ст. по СТСАЕ 4,0 и были представлены реактивацией вируса Herpes Zoster (2 больные),

катетер-ассоциированной инфекцией (1 больная) и постинъекционным абсцессом (1 больная).

Подробная информация о частоте и степени выраженности негематологической токсичности представлена в табл. 5.

Таким образом, несмотря на то, что все больные, включенные в наше исследование, испытывали те или иные побочные эффекты, в целом изученный режим интенсифицированной ХТ характеризовался умеренной и управляемой токсичностью. Наиболее частыми токсическими эффектами 3-4 ст. были гематологические осложнения.

Обсуждение. Изученный нами оригинальный трехкомпонентный режим неоадьювантной ХТ оказался высоко эффективным и позволил практически у всех больных (98,8%) перевести неоперабельный процесс в операбельный, а у 62,5% больных достичь пПР. Эти данные сопоставимы с результатами других авторов, использовавших похожие, в т.ч. платино-содержащие химиотерапевтические комбинации. Так в исследовании Frasci G. с соавт. при назначении схожего режима (цисплатин 30 мг/м^2 , эпирубицин 50 мг/м^2 , паклитаксел 120 мг/м^2 еженедельно 8 введений с поддержкой Г-КСФ) частота пПР составила 62%. В это исследование были включены 74 пациентки с cT2-3N0-1 стадиями опухолевого процесса [7]. Следует подчеркнуть, что в наше исследование были включены больные с крайне неблагоприятными прогностическими признаками: помимо тройного негативного фенотипа и высокой пролиферативной активности (медиана Ki67 – 79,8%), опухоли характеризовались значительной распространенностью процесса (T4 – у 71,3% больных, N+ – у 93,7% больных). В доступной литературе мы встретили лишь единичные исследования с участием преимущественно больных с местнораспространенным первично не операбельным процессом. В исследовании CALGB при использовании

Таблица 5.

Негематологическая токсичность интенсифицированного режима неоадьювантной химиотерапии (n=80)

Вид токсичности	Все степени, n/N (%)	1–2 ст., n/N (%)	3–4 ст., n/N (%)
Тошнота и рвота	80/80 (100%)	77/80 (96,3%)	3/80 (3,7%)
Венозные тромбозы	5/80 (6,2%)	4/80 (5,0%)	1/80 (1,2%)
Полинейропатия	40/80 (50,0%)	33/80 (41,2%)	7/80 (8,7%)
Кожная токсичность	22/80 (27,5%)	19/80 (23,7%)	3/80 (3,7%)
Стоматит	24/80 (30,0%)	15/80 (18,7%)	9/80 (11,2%)
Диарея	11/80 (13,7%)	9/80 (11,2%)	2/80 (2,5%)
Нефротоксичность	4/80 (5,0%)	4/80 (5,0%)	0
Гепатотоксичность	1/80 (1,2%)	1/80 (1,2%)	0
Инфекционные осложнения, не связанные с нейтропенией	5,0% (4/80)	5,0% (4/80)	0

наиболее распространенного на сегодняшний день режима, включающего 12 еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м^2) в комбинации с карбоплатином АUC6 4 курса, затем – 4 курса AC (доксорубин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2) в дозоинтенсивном (dose-dense) режиме (1 раз в 2 недели), частота пПР (ypT0/is, ypN0) составила 51% в группе из 32 больных с III стадией заболевания [8].

При анализе показателей 3-летней БРВ в зависимости от результатов предоперационной ХТ (пПР в сравнении с резидуальной опухолью) получены статистически значимые различия с преимуществом в группе пПР: 80,6 и 54,2% соответственно ($p=0,036$), что согласуется с данными других авторов, показавших прогностическое значение пПР, в т.ч. при ТН РМЖ. В исследовании Frasci G. с соавт., упомянутом выше, при медиане времени наблюдения 41 мес. показатели 5-летней БРВ составили 90 и 56% у больных с пПР и резидуальной опухолью соответственно [7].

Стандартные варианты неoadъювантной ХТ предусматривают использование альтернирующих режимов: как правило, сначала – «доксорубин + циклофосфамид», далее – «таксаны ± производные платины» [9]. Используемая нами комбинация предусматривала одновременное введение всех компонентов (доксорубин, паклитаксел и цисплатина) на протяжении всего периода лечения (8 курсов). Такой подход, на наш взгляд, представляется оправданным именно при ТН РМЖ, для которого характерны высокая мутационная нагрузка и быстрое развитие лекарственной резистентности. В такой ситуации одновременное использование химиопрепаратов с различными механизмами действия позволяет в максимально сжатые сроки воздействовать на опухолевые клоны, обладающие разной чувствительностью к цитотоксическим лекарственным средствам.

Сходные результаты с частотой пПР 61,4% были получены Игнатовой Е.О.: у больных местнораспространенным ТН РМЖ ($n=44$) был использован альтернирующий режим, включавший пять противоопухолевых препаратов «паклитаксел + карбоплатин» (9 еженедельных введений) и «доксорубин (9 еженедельных введений) + циклофосфамид *per os* + капецитабин *per os*» ежедневно в течение 9 недель [10]. К моменту выполнения нашего исследования фторпиримидины (5-фторурацил) были исключены

из режимов лечения раннего и местно-распространенного РМЖ, наряду с этим в практику лечения РМЖ вошла так называемая постнеoadъювантная терапия, назначаемая больным с резидуальными опухолями. В частности при ТН РМЖ постнеoadъювантная ХТ предполагает назначение фторпиримидина капецитабина. Такой подход является еще одним шагом на пути к индивидуализации лечения и дает возможность назначать дополнительную (постнеoadъювантную) ХТ только в случае резидуальной опухоли после неoadъювантной ХТ.

В нашем исследовании все больные испытывали те или иные побочные эффекты лечения, наиболее частым побочным эффектом была гематологическая токсичность, в т.ч. глубокая (3–4 ст.) нейтропения была зафиксирована у 57,5% больных. Негематологические побочные эффекты встречались гораздо реже и в подавляющем большинстве случаев не достигали значительной степени выраженности (симптомы периферической полинейропатии 3 ст. имели место у 8,7% больных, стоматит 3–4 ст. – у 11,2% больных). Ни одна больная в нашем исследовании не погибла в процессе ХТ от токсических эффектов. Несмотря на сравнительно высокую гематологическую и негематологическую токсичность, большинство больных (76,3%) смогли получить все 8 курсов лечения, в т.ч. 31,2% больных – без модификации режима ХТ, при этом реальная дозовая интенсивность введения химиопрепаратов была сопоставима с запланированной, что и позволило достичь столь высоких результатов лечения.

Немаловажным, на наш взгляд, является и тот факт, что использованный нами режим лечения занимает всего 4 мес. и предполагает 8 визитов пациента в клинику для проведения лечения, в то время как стандартный альтернирующий режим «4 dose-dense AC + 12 еженедельных введений паклитаксела» занимает 5 мес. лечения и требует 16 (!) визитов пациента в клинику.

Высокая эффективность и управляемая токсичность изученного нами платиносодержащего режима, а также несомненное удобство для пациента и персонала позволяют рассматривать его в качестве одного из возможных вариантов неoadъювантной ХТ местно-распространенного ТН РМЖ и обсудить его включение в национальные рекомендации по лекарственной терапии РМЖ.

Список литературы

1. Стенина М.Б., Фролова М.А., Скрытничкова М.А., Тюляндин С.А. Базальноподобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы // Врач. – 2010. – № 3. – С. 24–28.
2. Xiao-song Chen, Ying Yuan, David H Garfield, Jia-yi Wu, Ou Huang, Kun-wei Shen. Both Carboplatin and Bevacizumab Improve Pathological Complete Remission Rate in Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. e108405.
3. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis // Mod Pathol. – 1998. – Vol. 11. – P. 155–168.

4. Antonio C Wolff, M Elizabeth H Hammond, Jared N. Schwartz, Karen L. Hagerty, D. Craig Allred, Richard J. Cote, Mitchell Dowsett, Patrick L. Fitzgibbons, Wedad M. Hanna, Amy Langer, Lisa M McShane, Soonmyung Paik, Mark D Pegram, Edith A Perez, Michael F Press, Anthony Rbodes, Catharine Sturgeon, Sheila E Taube, Raymond Tubbs, Gail H Vance, Marc van de Vijver, Thomas M Wheeler, Daniel F Hayes. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // Arch Pathol Lab Med. – 2007. – Vol. 131. – P. 18–43.

5. Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А., Шитов В.Н., Глазкова Е.В., Стенина М.Б., Чазова И.Е. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от мультитивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 59–64.

6. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли // Методические рекомендации. – 1979. – М. – 13 с.

7. Frasci G., Comella P., Rinaldo M., Iodice G., Di Bonito M., D'Aiuto M., Petrillo A, Lastoria S., Siani C., Comella G., D'Aiuto G. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer // Ann Oncol. – 2009. – Jul; Vol. 20, № 7. – P. 1185–92.

8. William M Sikov, Donald A Berry, Charles M Perou, Baljit Singh, Constance T Cirrincione, Sara M Tolaney, Charles S Kuzma, Timothy J Pluard, George Somlo, Elisa R Port, Mehra Golsban, Jennifer R Bellon, Deborah Collyar, Olwen M Hahn, Lisa A Carey, Clifford A Hudis, Eric P Winer. 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) // Clin Oncol. – 2015. – Jan 1. – Vol. 33, № 1. – P. 13–21.

9. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3с2. – С. 119–157.

10. Игнатова Е.О., Фролова М.А., Стенина М.Б., Глазкова Е.В., Петровский А.В., Крохина О.В., Тюляндин С.А. Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 29–40.

References

1. [Stenina M.B., Frolova M.A., Skripnikova M.A., Tjulandin S.A. Basal-like (triple negative) breast cancer: molecular features, development and possible therapeutic approaches. Doctor. 2010: 24-28 (in Russ)].

2. Xiao-song Chen, Ying Yuan, David H Garfield, et al. Both Carboplatin and Bevacizumab Improve Pathological Complete Remission Rate in Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2014; 9(9). e108405. Doi: 10.1371/journal.pone.0108405.

3. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol. 1998; 11: 155-168.

4. Antonio C Wolff, M Elizabeth H Hammond, Jared N Schwartz, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131: 18-43. Doi: 10.5858/2007-131-18-ASOCCO.

5. [Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A., et al. Evaluation of subclinical cardiotoxicity in patients with breast cancer and arterial hypertension in two regimens of anthracycline-containing chemotherapy. Systemic Hypertension. 2018; 15(4): 59-64 (in Russ)]. Doi: 10.26442/2075082X.2018.4.000021.

6. [Lavnikova G.A. Histological Method for Quantifying Therapeutic Tumor Injury. Guidelines. 1979: 13 p. (in Russ)]

7. Frasci G., Comella P., Rinaldo M., et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. Ann Oncol. 2009; Jul; 20(7): 1185-92. Doi: 10.1093/annonc/mdn748. Epub 2009 Feb 13.

8. William M Sikov, Donald A Berry, Charles M Perou, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). Clin Oncol. 2015; Jan 1; 33(1): 13-21. Doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.

9. [Tjulandin S.A., Zchukova L.G., Koroleva I.A., et al. Practical recommendations for breast cancer drug treatment. Malignant tumours 2021; 11(3с2): 119-157 (in Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3с2-09.

10. [Ignatova E.O., Frolova M.A., Stenina M.B., et al. Efficacy and Toxicity of Alternating Multicomponent Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Locally Advanced Breast Cancer. Malignant tumours 2017; 7(4): 29-40 (in Russ)]. Doi:10.18027/2224-5057-2017-7-4-29-40.