

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-29-40

Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

Игнатова Е.О., Фролова М.А., Стенина М.Б., Глазкова Е.В., Петровский А.В., Крохина О.В., Тюляндин С.А.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Одним из путей улучшения результатов лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТНРМЖ) является поиск максимально эффективных режимов неоадьювантной химиотерапии (ХТ), так как известно, что при достижении полной патоморфологической регрессии (пПР) прогноз заболевания существенно улучшается, приближаясь к прогнозу наиболее благоприятных подтипов. Целью исследования была оценка эффективности и токсичности неоадьювантного режима «карбоплатин АУС2 в/в капельно, паклитаксел 60 мг/м² в/в капельно еженедельно 9 введений, далее доксорубин 25 мг/м² в/в капельно еженедельно 9 введений, циклофосфан 50 мг внутрь ежедневно и капецитабин 1500 мг внутрь ежедневно 9 недель» у больных местнораспространенным ТНРМЖ. В исследование были включены 45 больных с IIIA, IIIB, IIIC стадиями ТНРМЖ. Частота объективных эффектов во всей группе составила 40/45 (88,9%), из них полных регрессий – 7/45 (15,6%), частичных регрессий – 33/45 (73,3%). Из 45 больных, включенных в исследование, 44 были оперированы. У 27 из 44 (61,4%) оперированных больных достигнута пПР. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 71%, а 3-летняя общая выживаемость – 81%. Основными видами токсичности были нейтропения 3–4 ст. (40%), стоматит 1–3 ст. (55%), ладонно-подошвенный синдром 1–3 ст. (65%). Несмотря на относительно высокую токсичность лечения, изученный альтернирующий многокомпонентный режим обладал высокой эффективностью и позволил более чем у половины больных (61,4%) достичь пПР.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный фенотип, химиотерапия, полная патоморфологическая регрессия

Введение

Появление и развитие новых медицинских технологий, в частности методик молекулярно-биологического и генетического исследования, существенно изменило наши представления о злокачественных опухолях. На смену привычным в онкологии нозологическим единицам пришли молекулярно-биологические подтипы, которые, несмотря на формальную принадлежность к одному и тому же заболеванию, фактически представляют собой самостоятельные патологические состояния с уникальными характеристиками. Рак молочной железы (РМЖ) – одна из первых опухолей, которая в результате молекулярно-генетических исследований разделилась на несколько подтипов, среди которых сегодня выделяют люминальные А и В, HER2-положительный и тройной негативный варианты. Последний характеризуется формальным отсутствием известных сегодня мишеней для «таргетного» воздействия – рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2, что, с одной стороны, делает понятным название – тройной негативный РМЖ (ТНРМЖ), а с другой стороны, объясняет тот факт, что химиотерапия (ХТ) остается до настоящего времени единственным доступным методом лечения. Следует подчеркнуть, что с молекулярной точки зрения ТНРМЖ – это также весьма разнородная группа заболе-

ваний, включающая опухоли с различными генетическими характеристиками и различным клиническим поведением: от относительно благоприятного до крайне агрессивного. В повседневной клинической практике термин «тройной негативный РМЖ» обычно отождествляется с базальноподобным вариантом, который составляет около 70% всех случаев ТНРМЖ, характеризуется высокой злокачественностью и быстрыми темпами роста, а также чрезвычайной изменчивостью в процессе лечения. Последнее обстоятельство определяет быстрое развитие устойчивости к лекарственной терапии и объясняет короткие сроки ремиссии и жизни больных ТНРМЖ, при том что первичная опухоль характеризуется высокой химиочувствительностью. Именно поэтому основной упор, особенно при раннем и местнораспространенном ТНРМЖ, делается на первичном лекарственном лечении, поскольку именно на этом этапе возможно излечение. Судьба больных метастатическим ТНРМЖ, к сожалению, неутешительна.

Как известно, неоадьювантная ХТ является обязательным этапом лечения больных первично неоперабельным ТНРМЖ, а у больных с первично операбельным процессом позволяет значительно уменьшить размер опухоли и у части больных выполнить органосохраняющие

операции. Хорошо известно также, что достижение полной патоморфологической регрессии (пПР) в первичной опухоли и метастазах в подмышечных лимфоузлах позволяет существенно улучшить прогноз заболевания [1–3]. С учетом высокой скорости пролиферации клеток ТНРМЖ одним из действенных способов повышения эффективности неоадъювантной ХТ является интенсификация лечения, например, с помощью «уплотнения» доз, т.е. сокращения интервалов между введениями химиопрепаратов [4, 5]. Показано, что еженедельное введение паклитаксела (по сравнению с режимом введения 1 раз в 3 недели) позволило на 40% снизить риск рецидива на протяжении 5 лет наблюдения у больных с отрицательными РЭ и РП в опухоли, в том числе с тройным негативным фенотипом. Для больных с гормонозависимыми опухолями данный показатель составил всего 20% [6]. Интенсификация адъювантной ХТ доксорубицином, циклофосфамидом и паклитакселом с введением препаратов каждые 2 нед. вместо каждые 3 нед. у больных с отрицательными РЭ, включая тройной негативный фенотип, позволило увеличить показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных с 63 и 68% до 70 и 75% соответственно [7]. В рамках исследования III фазы при использовании еженедельных введений доксорубицина в сочетании с постоянным приемом циклофосфамида внутрь удалось достичь пПР у 43% больных в сравнении с 26% больных, получавших стандартный режим АС (с внутривенным введением обоих препаратов) [8].

Еще одним возможным способом повышения эффективности ХТ ТНРМЖ является использование так называемых метрономных режимов. Считается, что частое введение химиопрепаратов в небольших дозах оказывает не только и не столько цитотоксический эффект, сколько антиангиогенный [9, 10]. Имеются данные об антиангиогенных эффектах метрономных режимов введения таких химиопрепаратов, как таксаны [11], антрациклины [12], циклофосфамид [13]. Стоит отметить, что целесообразность использования при ТНРМЖ бевацизумаба, обладающего доказанными антиангиогенными свойствами, пока остается спорным вопросом.

Наиболее эффективными препаратами при лечении РМЖ, в том числе с тройным негативным фенотипом, как известно, являются антрациклины и таксаны. Однако стандартные режимы ХТ с включением этих препаратов позволяют добиться пПР лишь у 20–40% больных ТНРМЖ [1, 3, 14–16]. В то же время в последние годы не ослабевает интерес к производным платины, добавление которых, по данным ряда авторов, может увеличить частоту пПР до 50–54% [17–21]. Неэффективность тех или иных лекарственных средств или их комбинаций при любой опухоли в настоящее время объясняется двумя основными причинами: исходной гетерогенностью опухоли (опухоль состоит из различных клонов, которые обладают разной чувствительностью к используемым препаратам) и ее

изменчивостью в процессе лечения (под воздействием препаратов в опухоли возникают мутации, обуславливающие формирование резистентности к этим препаратам). Поскольку ТНРМЖ характеризуется выраженной нестабильностью генома, определяющей быстрое привыкание опухоли к проводимому лечению, представляется логичной попытка применения альтернирующих режимов, предполагающих смену комбинаций химиопрепаратов, не вызывающих перекрестной резистентности. Несмотря на то, что последовательное назначение антрациклин- и таксансодержащих режимов является стандартом нео- и адъювантной ХТ, работ, посвященных изучению альтернирующих комбинаций с включением других химиопрепаратов при ТНРМЖ, немного. Medioni J. с соавт. сообщают о 40,9% пПР при использовании альтернирующего режима, включающего комбинации «гемцитабин + доцетаксел» и «эпирубицин + винорелбин» [22].

Мы попытались создать и изучить режим неоадъювантной ХТ, сочетающий в себе интенсификацию лечения, метрономные и антиангиогенные свойства и альтернирующую схему введения химиопрепаратов, включив в состав одного из режимов производное платины – карбоплатин. Целью нашей работы была оценка эффективности и токсичности последовательного назначения двух комбинаций «паклитаксел + карбоплатин» и «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин», назначаемых с неоадъювантной целью больным местнораспространенным ТНРМЖ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 45 больных местнораспространенным (IIIA, IIIB, IIIC стадии) ТНРМЖ, получавшие лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в 2011–2014 гг. До начала лечения всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Для этого после общего осмотра и физикального 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, электро- и эхокардиография, а также анализ крови на наличие мутаций генов BRCA1 и BRCA2, CHEK2. У всех пациенток до начала лечения выполнялась биопсия опухоли с целью получения опухолевой ткани для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. Все больные, включенные в исследование, были в удовлетворительном общем состоянии, имели удовлетворительную функцию внутренних органов, морфологию

ческую верификацию диагноза, дали согласие на участие в исследовании.

Тройной негативный фенотип опухоли определялся с помощью ИГХ исследования. Выраженность экспрессии РЭ и РП оценивалась по методу Allred D.C. [23]. 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 пролиферации опухоли Ki67 определялась методом ИГХ. Пороговое значение для определения уровня экспрессии Ki-67 считается 20%. Степень злокачественности опухоли определялась по модифицированной схеме Bloom-Richardson [24]. Определение в крови герминальных мутаций гена BRCA1 (185delAG, 5382insC, 4153delA, 4158A/G, C61G), BRCA2 (6174delT, N372H) и CHEK2 (1100CdelC) производилось методом Real-time ПЦР и секвенирования.

Все больные получали неоадьювантную ХТ по схеме:

- 1) паклитаксел 60 мг/м² в/в капельно в 1-й день каждой недели + карбоплатин AUC2 в/в капельно в 1-й день каждой недели с 1-й по 9-ю недели лечения;
- 2) доксорубин 25 мг/м² в/в капельно в 1-й день каждой недели + циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 1500 мг/сут. внутрь ежедневно с 10-й по 18-ю недели лечения.

Первоначально планировалось проведение 24-недельного режима, однако результаты лечения первых 5 пациенток показали, что выбранный режим обладает высокой токсичностью: у одной пациентки развилась герпесвирусная пневмония, у двух других пациенток – острый ларинготрахеит в сочетании со стоматитом 3 степени в одном случае и нейтропенией 4 степени – в другом, у двух пациенток – гематологическая токсичность 3-4 степени. В результате чего ни у одной больной не было проведено лечение в полном объеме. В связи с этим мы модифицировали схему лечения, редуцировав ее до 18-недельного режима. Однако результаты лечения этих 5 больных вошли в оценку эффективности.

Лечение начиналось при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,5 \times 10^9$ /л и числе тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /л. Очередные введения паклитаксела и карбоплатина проводились при 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 и/или количестве тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л, введение химиопрепаратов пропусклось до восстановления показателей крови до требуемых значений. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении больные продолжали лечение всеми препаратами в прежних дозах после нормализации температуры и восстановления АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, но профилактически назначались антибактериальные препараты (амоксациллин/клавуланат 625 мг $\times$ 3 р/сут. внутрь, ципрофлоксацин 500 мг 2–3 раза в сутки, флуконазол 400 мг 1 раз в сутки 5 дней), при по-

вторном эпизоде фебрильной нейтропении, несмотря на прием АБ, лечение отменялось. При возникновении других видов токсичности 3–4 ст. лечение откладывалось до регрессии симптомов до ≤ 1 ст. Максимальная допустимая отсрочка лечения (при отмене всех препаратов) – пропуск 2 введений; при необходимости более длительного перерыва в лечении принималось решение о проведении оперативного лечения (в случае достижения операбельного состояния) из-за опасений прогрессирования болезни. В том случае, если опухоль оставалась неоперабельной, рассматривалась возможность смены режима на комбинацию «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин».

На этапе лечения доксорубином, циклофосфамидом и капецитабином очередные введения доксорубина проводились при 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, но $> 75 \times 10^9$ /л введение доксорубина пропусклось, а прием циклофосфамида и капецитабина продолжался в прежних дозах; при АЧН $< 0,5 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитах $< 75 \times 10^9$ /л лечение откладывалось до снижения степени токсичности до ≤ 1 ст. При явлениях ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) 3–4 ст. предусматривалась отмена капецитабина до уменьшения степени выраженности симптомов до ≤ 1 ст., при сохранении ЛПС > 1 ст., несмотря на отмену капецитабина, в течение более чем 2 недель капецитабин отменялся, введение доксорубина и прием циклофосфамида продолжались в прежних дозах; при снижении ФВЛЖ $< 50\%$ или на $\geq 10\%$ от исходного уровня введение доксорубина прекращалось, прием циклофосфамида и капецитабина продолжался в прежних дозах. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении больные продолжали лечение всеми препаратами в прежних дозах после нормализации температуры и восстановления АЧН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, но профилактически назначались АБ; при повторном эпизоде фебрильной нейтропении, несмотря на прием АБ, лечение отменялось. При возникновении других видов токсичности 3–4 ст. лечение откладывалось до регрессии симптомов до ≤ 1 ст. Максимальная допустимая отсрочка лечения (при отмене всех трех препаратов) – пропуск 2 введений доксорубина или 2 недель приема циклофосфамида и капецитабина. При необходимости более длительного перерыва в лечении принималось решение о проведении хирургического лечения (в случае достижения операбельного состояния) из-за опасений прогрессирования болезни. В том случае, если опухоль оставалась неоперабельной, рассматривались альтернативные варианты ХТ. Профилактическое применение колониестимулирующих факторов не предусматривалось.

Эффективность лечения оценивались по критериям ВОЗ. Клиническая оценка эффекта производилась каждые 4 недели 1-ого и 2-ого этапов неоадьювантной ХТ

с использованием УЗИ молочных желез и регионарных зон, а также каждые 9 недель (т.е. при переходе с первого режима на второй и по окончании всего периода ХТ) – с использованием маммографии в сочетании с УЗИ молочных желез и регионарных зон. Кроме того, по окончании ХТ (перед хирургическим лечением) проводилось полное клиническое обследование для исключения прогрессирования во время ХТ.

Для оценки токсичности еженедельно выполнялся общий анализ крови, каждые 2 недели – биохимический анализ крови, а каждые 4 недели – коагулограмма. Оценку сократительной способности миокарда проводили каждые 9 недель.

Оценка токсичности каждого режима ХТ выполнена в соответствии с критериями NCI CTC v. 4. Для удобства статистической обработки 9-недельный период лечения был принят за 1 курс. Токсичность рассчитывалась в процентах от числа больных. В анализ токсичности вошли данные 40 пациенток; данные первых 5 больных не включены в анализ токсичности, так как в этой подгруппе проводился подбор дозового режима.

По окончании ХТ проводилось хирургическое лечение (радикальная резекция молочной железы или радикальная мастэктомия). В случае носительства наследственных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 больным предлагалось выполнение одномоментной или отсроченной профилактической мастэктомии здоровой (контралатеральной) молочной железы 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 [25]. Морфологические признаки лечебного патоморфоза 1 и (или) 2 классов расценивались как пПР.

В том случае, если неоадьювантная ХТ была проведена в полном объеме, адьювантная ХТ не проводилась независимо от степени лечебного патоморфоза. Лучевая терапия назначалась по показаниям в зависимости от стадии опухолевого процесса и объема оперативного вмешательства.

Время до прогрессирования рассчитывалось от начала ХТ до момента прогрессирования, зафиксированного с помощью объективных методов обследования. Продолжительность жизни оценивалась от начала ХТ до момента смерти, наступившей от любой причины.

По своему дизайну представленная работа является нерандомизированным исследованием II фазы по оценке эффективности неоадьювантной ХТ у больных местнораспространенным первично неоперабельным ТНРМЖ.

Первичной целью (первичной конечной точкой) была оценка частоты пПР, вторичными целями (вторичными конечными точками) были оценка токсичности ХТ (частота побочных эффектов), 1- и 3-летняя безрецидивная выживаемость, 1- и 3-летняя общая выживаемость. При условии статистической ошибки I рода $\alpha=0,05$, ошибки II рода $\beta=0,1$ и ожидаемом увеличении за счет исследуемой терапии частоты пПР с 35% до 60% в данное исследование необходимо было включить не менее 26 пациенток. С учетом вероятности потери части больных из-под наблюдения и отсутствия у них данных по первичной конечной точке (время до прогрессирования), запланированное для включения в исследование количество больных составило 45. 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. Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA).

Характеристика больных

В исследование включены 45 больных местнораспространенным ТНРМЖ IIIA, IIIB, IIIC стадий. Медиана возраста составила 50 (27–69) лет. Подробная характеристика больных представлена в табл. 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 6/43 (13,9%) пациенток была выявлена наследственная природа заболевания, о чем свидетельствовали обнаруженные в крови герминальные мутации BRCA1. У 5/6 (83,3%) больных ТНРМЖ с мутацией гена BRCA1 была отмечена отягощенная наследственность (наличие РМЖ и/или яичников у родственников). Среди больных с отсутствием наследственных мутаций BRCA1, BRCA2, CHEK2 отягощенная наследственность была выявлена у 16/37 (43,2%) человек.

Диагноз «первично-множественные злокачественные опухоли» установлен у 3/45 (6,7%) больных и был представлен метакронным РМЖ, сочетанием рака яичников и РМЖ, а также сочетанием рака эндометрия и РМЖ. У двух из трех больных с первично-множественными злокачественными опухолями были выявлены герминальные мутации BRCA1: у пациентки с метакронным РМЖ и больной раком яичников и РМЖ.

Таблица 1. Характеристика больных ТНРМЖ, принявших участие в исследовании

Параметры	n=45
Медиана возраста, годы, (мин.-макс.)	50 (27–69)
Распределение по стадиям, n (%):	
III A	8/45 (17,8%)
• T1N2M0	1/45 (2,2%)
• T2N2M0	3/45 (6,7%)
• T3N1M0	3/45 (6,7%)
• T3N2M0	1/45 (2,2%)
III B	17/45 (37,8%)
• T4N0M0	1/45 (2,2%)
• T4N1M0	7/45 (15,6%)
• T4N2M0	9/45 (20%)
III C	20/45 (44,4%)
• T1N3M0	2/45 (4,4%)
• T3N3M0	6/45 (13,3%)
• T4N3M0	12/45 (26,7%)
Первично-множественные злокачественные опухоли:	3/45 (6,7%)
• метахронный рак обеих молочных желез	1/45 (2,2%)
• рак эндометрия и рак молочной железы	1/45 (2,2%)
• рак яичников и рак молочной железы	1/45 (2,2%)
Гистологический тип, n (%):	
• инвазивный рак неспецифического типа	41/45 (91,1%)
• инвазивный дольковый рак	1/45 (2,2%)
• рак с апокринной дифференцировкой	1/45 (2,2%)
• низкодифференцированный	2/45 (4,4%)
Степень злокачественности (определена у 44 больных), n (%):	
• 2	23/44 (52,3%)
• 3	21/44 (47,7%)
Медиана индекса пролиферации Ki 67, (мин.-макс.)	70 (12–96)
Мутации BRCA1 (определены у 43 больных), n (%)	6/43 (13,9%)

Результаты

Характеристика лечения

На момент анализа результатов неоадьювантную ХТ с использованием обоих режимов завершили все 45 больных, включенных в исследование. Первым пяти больным производился подбор дозового режима лечения, поэтому их данные включены только в анализ эффективности. Запланированный объем лечения с использованием комбинации «паклитаксел + карбоплатин» (9 еженедельных введений) во всей группе получили 37 из 40 (92,5%) больных;

Причинами досрочного окончания терапии среди 3 больных были: отмена карбоплатина после 9 недель лечения в связи с развитием аллергической реакции у двух пациенток, прогрессирование заболевания после 4 недель лечения у одной пациентки.

Запланированный объем лечения с использованием комбинации «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин» во всей группе получили 31/40 (77,5%) больных.

Запланированный объем лечения (18 недель) получили в общей сложности 28 из 40 (70%) больных. После завершения неоадьювантной ХТ 44 из 45 больных полу-

чили хирургическое лечение. Причиной отказа от хирургического лечения у 1 больной было прогрессирование болезни на фоне обоих режимов неоадьювантной ХТ, в связи с чем операбельное состояние достигнуто не было. У данной пациентки первично диагностирован рак левой молочной железы T4N3M0, IIIC стадия. По результатам гистологического заключения: инвазивный рак неспецифического типа 2 ст. злокачественности, РЭ 0 баллов, РП 0 баллов, HER2 (1+), Ki67 25%.

Эффективность

Режим «паклитаксел + карбоплатин», использованный на первом этапе неоадьювантной ХТ, позволил добиться объективных эффектов у 30/45 (66,7%) больных, в том числе у 2/45 (4,4%) больных – полной регрессии и у 28/45 (62,2%) – частичной регрессии опухоли. Стабилизация болезни была зафиксирована в 14/45 (31,1%) случаях. У 1 больной, как уже было отмечено выше, через 4 недели от начала лечения произошло прогрессирование болезни в виде увеличения площади опухолевой инфильтрации кожи молочной железы, в связи с чем пациентка была переведена на второй этап неоадьювантной ХТ с использованием режима «доксорубицин + циклофосфан + капецитабин».

Режим «доксорубицин + циклофосфан + капецитабин», использованный на втором этапе неоадьювантной ХТ, позволил увеличить частоту объективного эффекта с 66,7% до 88,9% (т.е. на 22,2%), в том числе полные регрессии были достигнуты у 7/45 (15,6%) больных, частичные регрессии – у 33/45 (73,3%) больных. Стабилизация болезни зафиксирована в 4/45 (8,9%) случаях. У пациентки с прогрессированием болезни на фоне ХТ паклитакселем и карбоплатином при смене режима отмечено прогрессирование заболевания в виде дальнейшего увеличения площади опухолевой инфильтрации кожи молочной железы с переходом на кожу спины, в связи с чем опухоль не достигла операбельного состояния и хирургический этап лечения не был выполнен. Пациентке было продолжено лечение по схеме этопозид 100 мг внутрь 1–10 день 21-дневного курса. Суммарно проведено 2 курса. В связи с развитием инфекции опухолевой инфильтрации кожи лечение завершено. Продолжительность жизни больной составила 7 месяцев.

Из 44 оперированных больных у 27 (61,4%) достигнута пПР в опухоли и удаленных лимфатических узлах (Ch1). Резидуальная опухоль в молочной железе и/или лимфатических узлах (Ch3+Ch4) определялась у 17/45 (38,6%). При этом наличие резидуальной опухоли и в лимфатических узлах, и в молочной железе выявлено у 9/17 (52,9%) больных. Полученные в работе результаты позволяют опровергнуть изначально сформулированную статистическую гипотезу о равной частоте достижения пПР исследуемого режима и стандартных антрациклин-таксансодержащих режимов.

Таблица 2. Основные показатели эффективности альтернирующего режима неоадьювантной ХТ у больных местнораспространенным ТНРМЖ

Основные показатели эффективности, n	Режим «паклитаксел + карбоплатин», n (%)	Режим «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин», n (%)
Объективные эффекты:	30/45 (66,7%)	40/45 (88,9%)
• полные регрессии	2/45 (4,4%)	7/45 (15,6%)
• частичные регрессии	28/45 (62,2%)	33/45 (73,3%)
Стабилизация болезни	14/45 (31,1%)	4/45 (8,9%)
Прогрессирование болезни	1/45 (2,2%)	1/45 (2,2%)
Лечебный патоморфоз у больных, получивших хирургическое лечение, n (%):		
• полный лечебный патоморфоз (Ch1+Ch2)		27/44 (61,4%)
• резидуальная опухоль (Ch3+Ch4)		17/44 (38,6%)

Данные об эффективности альтернирующего режима неоадьювантной ХТ представлены в табл. 2.

При оценке влияния герминальных мутаций BRCA1 на эффективность неоадьювантной ХТ оказалось, что частота достижения пПР была выше в группе больных BRCA-ассоциированным ТНРМЖ (83,3% (5/6) больных) по сравнению с группой больных, у которых герминальные мутации BRCA1 выявлены не были (56,7% (21/37) больных) ($p=0,4$).

При медиане длительности наблюдения 40,4 (23,6–56,3+) мес. у 13/45 (28,9%) больных зафиксировано прогрессирование болезни. Медиана времени до прогрессирования не достигнута, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 71%. Среди больных с пПР рецидивы заболевания возникли у 5/27 (18,5%) больных, а среди больных с резидуальной – у 7/17 (41,2%) больных ($p=0,16$).

Из 5 больных с пПР у одной пациентки прогрессирование заболевания произошло за счет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, и у 4 пациенток – за счет метастатического поражения головного мозга.

Среди 7 пациенток с резидуальной опухолью у 3 больных прогрессирование заболевания произошло за счет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, у 2 больных – за счет местного рецидива в послеоперационном рубце и поражения регионарных лимфатических узлов, у 1 больной – за счет поражения регионарных лимфатических узлов и лимфатических узлов средостения, у 1 пациентки выявлено метастатическое поражение головного мозга, местный рецидив и поражение регионарных лимфатических узлов.

Поражение головного мозга в общей сложности диагностировано у 5 из 13 запорогировавших больных.

На момент анализа результатов умерли 9/45 (20%) пациенток. Среди прооперированных больных с пПР умерли 4/27 (14,8%), среди больных с резидуальной опухолью – 4/17 (23,5%) ($p=0,7$). Одна пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания, не достигнув операбельного состояния. Медиана продолжительности жизни не достигнута. 3-летняя общая выживаемость во всей группе составила 81%.

Токсичность

В анализ токсичности вошли данные 40 пациенток, не включены данные 5 больных, которым проводился подбор дозового режима. Поскольку использованный в данном исследовании режим неоадьювантной ХТ фактически состоял из двух самостоятельных комбинаций, мы проанализировали токсичность каждой из использованных комбинаций отдельно.

Режим «паклитаксел + карбоплатин». Основными клинически значимыми видами токсичности комбинации «паклитаксел + карбоплатин» были нейтропения (встречалась у всех больных), астенция (отмечена у 20% больных) и аллергические реакции (частота составила 15%). Нейтропения 3–4 ст. за весь период лечения зафиксирована у 5/40 (12,5%) больных и требовала, согласно условиям протокола, приостановления лечения до восстановления показателей гемограммы. Эпизодов фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. При этом инфекционные осложнения 2 ст. возникли у 2/40 (5%) пациенток. Другие гематологические осложнения 3–4 ст. не были выявлены. Тромбоцитопения 1 ст. зарегистрирована у 2/40 (5%) пациенток, анемия 1–2 ст. – у 2/40 (5%) больных. Из негематологических видов токсичности следует отметить периферическую нейропатию 1–2 ст. у 2/40 (5%) больных, а также аллергические реакции 1–2 ст. у 6/40 (15%) пациентов (у 4 больных причиной аллергических реакций стало введение паклитаксела, у 2 больных – введение карбоплатина).

У 3/40 (7,5%) больных побочные эффекты 3–4 ст. были причиной коррекции режима лечения. В результате коррекции режима лечения медиана реальной дозовой интенсивности для паклитаксела составила 59,1 (46,1–60) мг/м²/нед. (98,5% от запланированной), а медиана кумулятивной дозы паклитаксела – 540 (240–540) мг/м² (100% от запланированной). Медиана реальной дозовой интенсивности для карбоплатина во всей группе составила AUC 1,97/нед. (AUC 1,54/нед. – 2/нед.) (98,5% от запланированной), медиана кумулятивной дозы карбоплатина – AUC 18 (8–18) (100% от запланированной). Медиана реальной длительности лечения для комбинации паклитаксела и карбоплатина составила 9,1 (4,6–11,7) нед. при запланированной продолжительности 9 недель.

Полностью запланированные 9 еженедельных введений паклитаксела и карбоплатина получили 37 из 40 (92,5%) больных. Основные показатели токсичности комбинации «карбоплатин + паклитаксел» представлены в табл. 3.

Режим «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин». У 22/40 (55%) больных на протяжении этого периода лечения отмечались побочные эффекты 3–4 ст., которые были причиной коррекции терапии. Основными клинически значимыми видами токсичности были ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), стоматит и гематологическая токсичность. ЛПС 1–3 ст. развился у 25/40 (62,5%) больных, в том числе 3 ст. – у 2/40 (5%) больных. В совокупности с другими видами токсичности ЛПС был причиной отмены лечения у 2 больных, а у остальных пациенток с данным осложнением требовал отсрочки лечения. Развитие стоматита 1–2 ст. отмечено у 18/40 (45%) больных, при этом стоматит 3 ст. был причиной приостановления лечения до уменьшения симптомов токсичности у 3/40 (7,5%) больных. Нейтропения 3–4 ст. за весь период лечения зафиксирована у 11/40 (27,5%) пациенток и требовала, согласно условиям протокола, приостановления лечения до восстановления показателей гемограммы. Вместе с тем фебрильная нейтропения была зафиксирована только в 1/40 (2,5%) случае. У 3/40 (7,5%) пациенток развитие глубокой нейтропии в совокупности с другими проявлениями токсичности стало причиной досрочного окончания лечения. Другие гематологические осложнения встречались редко, не достигали значительной степени выраженности и регрессировали к моменту очередного введения доксорубицина. Так, тромбоцитопения 1 ст. развилась у 6/40 (15%) больных. У одной пациентки после 3 недель лечения диагностирована аутоиммунная тромбоцитопения. Проведение ХТ было отложено до восстановления показателей гемограммы и в дальнейшем возобновлено совместно с лечением аутоиммунной тромбоцитопении.

В результате коррекции режима ХТ медиана реальной дозовой интенсивности для доксорубицина составила 23,5 (14,6–25) мг/м²/нед. (94% от запланированной), медиана кумулятивной дозы доксорубицина составила 225 (50–225) мг/м² (100% от запланированной). Медиана реальной дозовой интенсивности для циклофосфамида составила 334,1 (262,5–350) (95,5% от запланированной), медиана кумулятивной дозы циклофосфамида составила 3150 (700–3150) мг (100% от запланированной). Медиана реальной дозовой интенсивности для капецитабина составила 10,2 (6,1–10,5) г/нед. (97,1% от запланированной), медиана кумулятивной дозы капецитабина составила 94,5 (21–94,5) г (100% от запланированной дозы). Медиана длительности лечения с использованием комбинации «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин» составила 9,3 (3–11,2) нед. при запланированной продолжительности лечения 9 нед. Полностью запланированный объем лечения с использованием комбинации «доксору-

бицин + циклофосфамид + капецитабин» во всей группе получили 31/40 (77,5%) больных. Данные о токсичности комбинации «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин» представлены в табл. 3.

В общей сложности весь запланированный объем лечения (18 нед.) завершили 28/40 (70%) больных. Ни одна пациентка не погибла от токсических реакций в процессе ХТ и непосредственно после нее.

Обсуждение полученных результатов

В нашем исследовании проанализирована эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неоадьювантной ХТ у больных местнораспространенным ТНРМЖ. При разработке режима мы руководствовались стремлением к максимальной непосредственной эффективности с достижением пПР у наибольшего количества больных, что существенно улучшает прогноз заболевания. Мы постарались использовать все современные возможности повышения эффективности ХТ, совместив интенсификацию лечения, включение в режим большого количества лекарственных средств с различными механизмами действия (в общей сложности в нашем режиме использованы 5 химиопрепаратов, в том числе производное платины карбоплатин), метронормные способы введения препаратов, отчасти имитирующие антиангиогенное воздействие. Основу нашего режима составили наиболее эффективные при РМЖ химиопрепараты – антрациклины и таксаны. Согласно данным литературы, частота пПР при включении в режимы ХТ антрациклинов и таксанов не превышает 40% [1, 3, 14–16], а добавление производных платины способно повысить результаты лечения до 50–54% [17–21].

С целью последовательного назначения альтернативных режимов ХТ, а также в связи с невозможностью одновременного назначения всех 5 препаратов из-за токсичности мы разбили весь период лечения на два этапа (по 9 недель каждый): на первом этапе больные получали комбинацию «паклитаксел + карбоплатин», на втором этапе – комбинацию «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин» с приемом циклофосфамида и капецитабина внутрь. Режим «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин» ранее был изучен в работе М.А. Скрыпниковой с соавт. и в группе больных местнораспространенным ТНРМЖ обеспечил достижение пПР в 35% случаев при лечении на протяжении 19 нед. При медиане времени наблюдения 33 мес. 3-летние безрецидивная и общая выживаемость составили 60%. Вероятность достижения пПР зависела от кумулятивной дозы доксорубицина [26, 27]. В нашем исследовании применение альтернирующего многокомпонентного режима было значительно более эффективным и позволило у 88,9% больных достичь объективных эффектов, а у 61,4% больных – пПР. Полученные

Таблица 3. Токсичность комбинации «паклитаксел + карбоплатин» и комбинации «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин» (степень выраженности симптомов токсичности оценивалась по NCI CTC v4)

Симптомы токсичности	Карбоплатин + паклитаксел (n=40)	Доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин (n=40)
Все симптомы токсичности: в т. ч. симптомы токсичности 3–4 ст.	5 (12,5%) *	22 (55%) *
Гематологическая токсичность		
Нейтропения, всего:		
1–2 ст.	40 (100%)	40 (100%)
3–4 ст.	5 (12,5%)	11 (27,5%)
Фебрильная нейтропения	–	1 (2,5%)
Анемия, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	2 (5%)
3–4 ст.	–	–
Тромбоцитопения, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	6 (15%)
3–4 ст.	–	1 (2,5%)
Негематологическая токсичность		
Стоматит, всего:		
1–2 ст.	1 (2,5%)	18 (45%)
3–4 ст.	–	3 ¹ (7,5%)
Диарея, всего:		
1–2 ст.	–	4 (10%)
3–4 ст.	–	1 ¹ (2,5%)
Тошнота/рвота, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	7 (17,5%)
3–4 ст.	–	–
Ладонно-подошвенный синдром, всего:		
1–2 ст.	–	24 (60%)
3–4 ст.	–	2 ¹ (5%)
Аллергическая реакция, всего:		
1–2 ст.	6 (15%)	1 (2,5%)
3–4 ст.	–	2 ¹ (5%)
Астения, всего:		
1–2 ст.	8 (20%)	25 (62,5%)
3–4 ст.	–	–
Периферическая нейропатия, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	–
3–4 ст.	–	–
Инфекционные осложнения, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	6 (15%)
3–4 ст.	–	1 ¹ (2,5%)
Произведена модификация режима (снижение доз, увеличение интервалов между введениями) в связи с токсичностью	3 (7,5%)	22 (55%)
Завершили полностью запланированный объем лече- ния (9 недель)	37 (92,5%)	31 (77,5%)

* % больных с данным осложнением; ¹ токсичность 3 степени

в работе результаты позволяют опровергнуть изначально сформулированную статистическую гипотезу о равной частоте достижения пПР исследуемого режима и стандартных антрациклин-таксансодержащих режимов. Интересным оказался тот факт, что количество больных с пПР (61,4%) более чем втрое превысило количество больных, у которых клинически лечебный эффект был расценен как полная регрессия (15,6%).

Частота достижения пПР была выше в группе больных BRCA-ассоциированным ТНПМЖ (83,3%) по сравнению с группой больных, у которых герминальные мутации BRCA1 выявлены не были (56,7%), различия не достигли статистической значимости, возможно, из-за небольшого количества больных в исследуемой группе.

К моменту анализа результатов исследования медиана времени наблюдения за больными составила

40,4 (23,6–56,3+) мес., за этот период прогрессирование болезни было зафиксировано у 13 больных: у 7 больных с резидуальной опухолью после неоадьювантной ХТ, у 5 больных с пПР, а также у 1 пациентки с прогрессированием болезни в процессе ХТ, не достигшей операбельного состояния и не получившей хирургического лечения. У 11 из 13 (84,6%) больных прогрессирование произошло за счет метастатического поражения регионарных лимфоузлов, в том числе в сочетании с рецидивом в послеоперационном рубце (2 больных) и метастазами в лимфоузлах средостения (1 больная). Следует особо подчеркнуть, что у 4 из 11 (36,4%) больных с вторичным поражением регионарных лимфатических узлов прогрессирование наступило в процессе ожидания лучевой терапии, отсрочка которой составила более 5 недель (причинами отсрочки лучевой терапии были медицинские и организа-

ционные факторы). В общей сложности у 5 из 13 (38,5%) больных были диагностированы метастазы в головном мозге, при том что на этапе скрининга ни у одной из этих больных не было никаких жалоб, подозрительных в отношении метастатического поражения головного мозга. Случаев прогрессирования болезни за счет висцеральных метастазов при данном сроке наблюдения не отмечено. Информация о характере прогрессирования представляется крайне интересной и важной, прежде всего, с практической точки зрения. Во-первых, необходимо начинать лучевую терапию как можно раньше после оперативного лечения; это обстоятельство диктуется быстрым темпом роста ТНРМЖ. Во-вторых, до начала ХТ желательно обследование головного мозга с помощью МРТ у всех больных местнораспространенным ТНРМЖ независимо от наличия специфических жалоб. Как известно, ТНРМЖ наряду с HER2-положительным вариантом характеризуется наибольшей (в сравнении с другими подтипами) частотой метастатического поражения головного мозга. Ранняя (доклиническая) диагностика церебральных метастазов позволит оптимизировать лечение этой категории больных: отказаться от неоправданных в данной ситуации интенсифицированных режимов ХТ, а также своевременно, до появления развернутых клинических симптомов, начать локальное лечение метастазов в головном мозге (лучевое, хирургическое).

К моменту анализа результатов умерли в общей сложности 9/45 (20%) больных. Причинами летальных исходов было прогрессирование РМЖ. В целом во всей группе трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 71%, а трехлетняя общая выживаемость – 81%. Эти результаты существенно выше, чем в работе М. А. Скрыпниковой, где 3-летние безрецидивная и общая выживаемость составили 60% [26]. Сравнивать полученные нами результаты в отношении отдаленных результатов с результатами других, в том числе зарубежных исследований затруднительно в силу различий в характеристиках больных.

Анализ токсичности показал, что комбинация «паклитаксел + карбоплатин», использовавшаяся на первом этапе лечения, в целом обладала меньшей токсичностью по сравнению с комбинацией «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин»: токсичность 3–4 ст. на первом этапе лечения зафиксирована лишь у 5/40 (12,5%) больных и проявлялась исключительно нейтропенией, в то время как на втором этапе более половины больных (55%) испытывали те или иные побочные эффекты 3–4 ст., в том числе частота нейтропении 3–4 ст. составила 27,5% (1 случай фебрильной нейтропении), тромбоцитопении 3–4 ст. – 2,5%, стоматита 3 ст. – 7,5%, диареи 3 ст. – 2,5%, ЛПС 3 ст. – 5%, аллергических реакций 3 ст. – 5%, инфекций 3 ст. – 2,5%. Полностью запланированный объем лечения (9 нед.) с использованием комбинации «паклитаксел + карбоплатин» смогли завершить 37/40 (92,5%) больных, а при использовании комбинации «доксорубин +

циклофосфамид + капецитабин» – только 31/40 (77,5%) больных. Отчасти это различие в проявлениях токсичности может быть связано с тем, что к моменту начала второго этапа резервы организма пациентов были уже истощены предшествующим лечением. Вместе с тем использованный нами альтернирующий многокомпонентный режим в целом обладал удовлетворительной переносимостью и управляемой токсичностью. Ни одна больная не погибла в процессе лечения от токсических реакций. Модификация режимов ХТ в связи с токсичностью не повлияла существенным образом на интенсивность лечения и кумулятивные дозы препаратов. В общей сложности весь запланированный объем лечения (18 нед.) завершили 28/40 (70%) больных.

В одной из последних работ, посвященных изучению очередного режима неоадьювантной ХТ ТНРМЖ, авторы пошли по другому пути, минимизировав количество препаратов в комбинации и исключив антрациклины вообще. Схема лечения предполагала введение доцетаксела в дозе 75 мг/м² в сочетании с карбоплатином АUC 6 каждые 3 нед., всего проводилось 6 курсов в сопровождении колониестимулирующих факторов. В исследовании приняли участие 190 больных ТНРМЖ I – III стадий. Частота пПР во всей группе составила 55% и зависела от стадии заболевания: 63% – при I – II стадиях и 37% – при III стадии (p=0,002). Неожиданным оказался тот факт, что эффективность платиносодержащего режима не зависела от BRCA статуса: частота пПР равнялась 56 и 59% в группах с BRCA (-) и BRCA (+) РМЖ соответственно (p=0,83). Что касается токсичности, то в целом 83% больных в данном исследовании смогли закончить весь запланированный объем лечения, при этом токсические реакции 3–4 ст. возникли у 21% больных [28]. Полученные авторами результаты (частота пПР 37% в подгруппе больных с III стадией ТНРМЖ) все же ниже аналогичных показателей, достигнутых в нашем исследовании (61,4% пПР), при равной продолжительности лечения, что позволяет усомниться в целесообразности отказа от высокоэффективных и экономически доступных антрациклинов при лечении ТНРМЖ.

Таким образом, в контексте данных литературы соотношение эффективности и токсичности изученного нами альтернирующего многокомпонентного режима позволяет характеризовать его как высокоэффективный вариант неоадьювантной ХТ ТНРМЖ с приемлемой токсичностью. Данный режим может быть рекомендован для повседневного использования в лечебных учреждениях онкологического профиля, имеющих адекватное лекарственное обеспечение и достаточный опыт проведения интенсифицированных режимов ХТ.

Информация об авторах

Екатерина О. Игнатова, к. м. н. научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: md.ignatova@gmail.com

Мона А. Фролова, к. м. н., старший научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: drfrolova@yandex.ru

Марина Б. Стенина, д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: mstenina@mail.ru

Елена В. Глазкова, аспирант, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, email: alexpetrovsky@hotmail.com

Ольга В. Крохина, старший научный сотрудник, отделение реконструктивной и сосудистой онкохирургии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: kroha-os@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: stjulandin@mail.ru

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-29-40

For citation: Ignatova E. O., Frolova M. A., Stenina M. B., Glazkova E. V., Krokhina O. V. et al. Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant alternating chemotherapy in patients with locally advanced triple negative breast cancer. *Malignant Tumours* 2017; 4: 29–40. (In Russ.)

Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant alternating chemotherapy in patients with locally advanced triple negative breast cancer

E. O. Ignatova, M. A. Frolova, M. B. Stenina, E. V. Glazkova, O. V. Krokhina, A. B. Petrovsky, C. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Abstract: One way to improve the results of treatment of patients with locally advanced triple-negative breast cancer (TNBC) is to find the most effective neoadjuvant chemotherapy regimen. It has been shown that patients (pts) with TNBC with pathological complete regression (pCR) after neoadjuvant chemotherapy have better survival. The aim of the study was to evaluate the efficacy and toxicity of induction chemotherapy regimen, including 2 consequent chemotherapy regimens: paclitaxel 60 mg/m² IV weekly plus carboplatinum AUC2 IV weekly for 9 weeks, then doxorubicin 25 mg/m² IV weekly plus cyclophosphamide 50 mg per os q. i. d. plus capecitabine 500 mg t. i. d. for 9 weeks. The study included 45 patients with TNBC, stages IIIA, IIIB, IIIC. Overall response rate was 40/45 (88,9%) with 7/45 (15,6%) of complete responses and 33/45 (73,3%) of partial responses. Forty-four patients underwent surgery. Twenty seven patients (61,4%) achieved pCR. Three-year disease-free survival was 71 % and overall survival was 81 %. The most common types of toxicity were neutropenia (40% grade 3–4), mucositis (55% grade 1–3) and hand-foot syndrome (65% grade 1–3). Despite relatively high toxicity this alternating multicomponent induction chemotherapy regimen had high efficacy. More than half of patients (61.4%) achieved pCR.

Keywords: breast cancer, triple negative phenotype, chemotherapy, pathological complete regression

Information about the authors

Ekaterina O. Ignatova, MD, PhD, Research Associate, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: md.ignatova@gmail.com

Mona A. Frolova, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, MD, DSc Med, Leading Research Associate, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: mstenina@mail.ru

Elena V. Glazkova, PhD-student, MD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Alexander V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

Olga V. Krokhina, MD, Senior Research Associate, Department of Reconstructive and Vascular Oncosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: kroha-os@mail.ru

Sergei A. Tjulandin, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: stjulandin@mail.ru

Литература • References

1. 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. Vol. 26, No. 8, pp. 1275–1281.
2. Esserman L. J., Berry D. A., De Michele A. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657, *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30, No. 26, pp. 3242–3249.
3. von Minckwitz G., 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, Vol. 30, No. 15, pp. 1796–1804.
4. Стенина М. Б. Принципы лекарственной терапии местнораспространенного и метастатического рака молочной железы // Лекарственная терапия рака молочной железы. 2014. гл. 4. С. 147–160. [Stenina M. B. Printsipy lekarstvennoi terapii mestnorasprostranennogo i metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy, *Lekarstvennaya terapiya raka molochnoi zhelezy*, 2014, gl. 4. pp. 147–160 (In Russ.)].
5. Тюляндин С. А., Стенина М. Б., Фролова М. А. Тройной негативный рак молочной железы // Практическая Онкология. 2010. Т. 11. №4. С. 247–252. [Tyulyandin S. A., Stenina M. B., Frolova M. A. Troinoi negativnyi rak molochnoi zhelezy, *Prakticheskaya Onkologiya*, 2010, Vol. 11, No. 4, pp. 247–252 (In Russ.)].
6. Sparano J. A., Wang M., Martino S., Jones V., Perez E. A., Saphner T., Wolff A. C., Sledge G. W., Wood W. C., Davidson N. E. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 358, No. 15, pp. 1663–1671.
7. Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741, *J. Clin. Oncol.*, 2003, Vol. 21, No. 8, pp. 1431–1439.
8. Ellis G. K., Barlow W. E., Gralow J. R. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012, *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 28, No. 9, pp. 1014–1021.
9. Miller K. D., Sweeney C. J., Sledge G. W. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics, *J. Clin. Oncol.*, 2001, Vol. 19, No. 4, pp. 1195–1206.
10. Seidman A. D., Hudis C. A., Albanell J. et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 1998, Vol. 16, No. 10, pp. 3353–3361.
11. Muta M., Yanagawa T., Sai Y. et al. Effect of low-dose Paclitaxel and docetaxel on endothelial progenitor cells, *Oncology*, 2009, Vol. 77, No. 3–4, pp. 182–91.
12. Benbow U., Maitra R., Hamilton J. W., Brinckerhoff C. E. Selective modulation of collagenase 1 gene expression by the chemotherapeutic agent doxorubicin, *Clin. Cancer Res.*, 1999, Vol. 5, No. 1, pp. 203–208.

13. Browder T., Butterfield C. E., Kraling B. M., Shi B., Marshall B., O'Reilly M. S., Folkman J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer, *Cancer Res.*, 2000, Vol. 60, No. 7, pp. 1878–1886.
14. Darb-Esfahani S., Loibl S., Muller 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, Vol. 11, No. 5, R69.
15. Rouzier R., Perou C. M., Symmans W. F. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy, *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, No. 16, pp. 5678–5685.
16. Carey L. A., Dees E. C., Sawyer L. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes, *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, No. 8, pp. 2329–2334.
17. 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, Vol. 62, No. 4, pp. 667–672.
18. Silver D. P., Richardson A. L., Eklund A. C. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 28, No. 7, pp. 1145–1153.
19. Byrski T., Huzarski T., Dent R. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat.*, 2014, Vol. 147, No. 2, pp. 401–405.
20. 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, Vol. 20, No. 7, pp. 1185–1192.
21. 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, Vol. 9, No. 3, pp. 166–172.
22. Medioni J., Huchon C., Le Frere-Belda M.-A. et al. Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine plus Docetaxel and Vinorelbine plus Epirubicin for Operable Breast Cancer, *Drugs R D*, 2011, Vol. 11, No. 2, pp. 147–157.
23. Allred D. C., Harvey J. M., Berardo M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis, *Mod. Pathol.*, 1998, Vol. 11, No. 2, pp. 155–168.
24. 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, Vol. 11, No. 3, pp. 359–377.
25. 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, Vol. 16, No. 3, pp. 223–228.
26. Frolova M., Skrypnikova M., Ignatova E., Petrovsky A., Stenina M., Ivankina O., Vishnevskaja Y., Tjulandin S. Neoadjuvant chemotherapy with metronomic doxorubicin, cyclophosphamide, and capecitabine in patients with locally advanced (LA) triple-negative breast cancer (TNBC), *ASCO Meeting Abstracts*, 2013., Vol. 31, No. 15, P. e12027.
27. Скрыпникова М. А. Режимы химиотерапии с модификацией доз и интервалов введения при тройном негативном раке молочной железы: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2011. 17 с. [Skrypnikova M. A. Rezhimy khimioterapii s modifikatsiei doz i intervalov vvedeniya pri troinom negativnom rake molochnoi zhelezy: Cand. med. sci. thesis, Moscow, 2011, 17 p. (In Russ.)]
28. Sharma P., Lopez-Tarruella S., Garcia-Saenz J. A. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. Author Manuscript Published, *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, No. 3, pp. 649–657 pp. 127–181.