

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-29-36

Цитирование: Гиголаева Л. П., Бессонов А. А., Криворотько П. В., Дашян Г. А., Хаджиматова Ш. М. и др. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:29–36

Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком молочной железы

Л. П. Гиголаева^{1,2}, А. А. Бессонов¹, П. В. Криворотько^{1,2}, Г. А. Дашян¹, Ш. М. Хаджиматова¹, Е. К. Жильцова¹, А. В. Комяхов¹, Т. Т. Табагуа¹, С. С. Ерещенко¹, А. С. Емельянов¹, Р. С. Песоцкий¹, А. В. Комяхов¹, К. С. Николаев¹, Е. С. Труфанова¹, А. П. Соколенко¹, Е. Н. Имянитов¹, В. Ф. Семиглазов^{1,2}

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: gigosha532@gmail.com

Резюме: Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет сохраняет первое место в структуре онкологических заболеваний среди женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. 200 тыс. новых случаев рака молочной железы и около 0,5 млн смертей от этого заболевания. В России на его долю приходится 21,0% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных опухолей.

Существует ряд наследственных синдромов, при которых одним из клинических проявлений может явиться развитие рака молочной железы. Доля наследственного рака молочной железы составляет 5–10%, из них на BRCA-ассоциированный рак молочной железы приходится 45%. Интерес к генетически обусловленным формам рака молочной железы объясняется высоким уровнем заболеваемости данной патологией среди женского населения во многих странах мира.

В России исследования генов BRCA ведутся сравнительно недавно. Особенности спектра мутации сводятся к следующему: доминирующей мутацией является мутация BRCA15382insC. Она составляет до 90% всех мутаций гена BRCA1 у пациенток, проживающих на территории РФ. Сведения об эпидемиологии мутаций BRCA2 в России не столь велики.

У женщин – носителей мутации одного из аллелей гена BRCA1 риск развития рака молочной железы составляет около 75%, повышаясь с возрастом до 85–90%. При герминальных мутациях гена BRCA2 риск развития опухолей молочной железы составляет 65–95%.

Проведение неоадьювантных и адьювантных схем химиотерапии при наследственном РМЖ также остается темой для обсуждения. Рядом зарубежных исследователей отмечается высокая эффективность фармакологических препаратов, содержащих платину, препаратов антрациклинового ряда.

В ряде работ отмечена высокая чувствительность клеток опухоли с мутациями BRCA1/2 к митоксантрону, этопозиду, доксорубину, циклофосфамиду, в основе которой лежит усиление апоптоза клеток опухоли.

Цель исследования. Оценить эффективность различных схем неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) местнораспространенного РМЖ (T1N1–3, T2–4N0–3), ассоциированного с мутацией в гене BRCA.

Материалы и методы. С октября 2015 по 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России проведено когортное проспективное исследование местнораспространенного РМЖ (T1N1–3, T2–4N0–3), ассоциированного с мутацией в гене BRCA.

В исследование включено 23 пациента. Пациенты имели возраст от 28 до 66 лет, медиана возраста составила 43 года, первый и третий квартили возраста были равны 38 и 48 лет соответственно.

В неоадьювантном режиме пациенткам проводилась химиотерапия по схеме FAC (5-Фторурацил 500 мг/м², Доксифуридин 50 мг/м², Циклофосфамид 500 мг/м²), последующая монокимиотерапия препаратом Карбоплатин AUC 2 (группа 1) или монокимиотерапия препаратом Паклитаксел 80 мг/м² (группа 2) с последующим хирургическим лечением в различном объеме (радикальные мастэктомии, органосохраняющие операции, реконструктивно-пластические операции).

Выводы. В отношении рецидивирования статистически значимых различий между группами выявлено не было, в том числе по причине незначительного количества зарегистрированных исходов и небольшой численности групп сравнения.

Ключевые слова: BRCA-мутация, трижды негативный рак молочной железы, наследственные синдромы

Введение

Продукты генов BRCA1 и BRCA2 крайне важны для активации и регуляции транскрипции факторов репарации ДНК, контроля клеточного цикла и дифференцировки [1]. В частности, белки – продукты генов BRCA1/2 играют ключевую роль в репарации двухцепочечных поломок методом гомологичной рекомбинации и поддержания стабильности ДНК [2]. Более 80% наследственного BRCA1-ассоциированного рака молочной железы является ТНПМЖ и/или базально-подобным раком молочной железы. Примерно 15% пациенток с ТНПМЖ являются носителями наследственной мутации BRCA [3–8]. Зачастую спорадический трижды негативный ПМЖ разделяет характерные черты опухолей с дефектами гомологической рекомбинации, это так называемый BRCA-подобный ПМЖ [9]. BRCA-подобный рак молочной железы может возникать в результате эпигенетической инактивации BRCA1 за счет метилиции промотора. Эти изменения ассоциированы с худшим прогнозом в аспекте безрецидивной и общей выживаемости после терапии антрациклинами или таксанами [10]. ПМЖ, ассоциированный с BRCA1-мутацией, а так же BRCA-подобные опухоли экспрессируют маркеры базального типа, относящие опухоли к базально-подобному типу 1. Такие опухоли характеризуются высокой чувствительностью к антрациклинам и таксанам [11,12,13]. Недавно были опубликованы результаты исследования POSH (Prospective study of Outcomes in Sporadic versus Hereditary breast cancer – проспективное исследование по сравнению результатов лечения спорадического и наследственного ПМЖ). Общая 10-летняя выживаемость носителей мутации BRCA составила 78%, в то время как у пациенток с аналогичными стадиями и биологическими подтипами, но без мутации – 69%. Оказалось, что носительство мутации оказывает положительное влияние на общую выживаемость [14]. Одной из возможных причин лучших показателей выживаемости среди носителей мутации BRCA может являться чрезвычайно высокая чувствительность к действию химиотерапевтических агентов [15].

Все больше данных как *in vitro*, так и *in vivo* исследований указывают на высокую чувствительность опухолей с мутацией BRCA1 к химиотерапевтическим агентам, вызывающим двухцепочечные поломки [16–19]. Примечательно, что при проведении анализа экспрессии уровня TOP2A и BRCA1 при TOP2A-позитивном и BRCA1-негативном подтипе частота достижения полного патоморфологического регресса pCR является самой высокой – 30% по сравнению с частотой полного регресса при других биологических подтипах (до 8%) [20]. На основании этого высказывается предположение, что как опухоли, ассоциированные с мутацией BRCA1, так и все базально-подобные опухоли демонстрируют высокую чувствительность к антрациклинам не только

из-за дисфункции BRCA1, но и из-за наличия фенотипа с высокой экспрессией TOP2A.

Трижды негативные опухоли с мутацией BRCA1 демонстрируют высокую чувствительность к неоадьювантной антрациклиновой химиотерапии [21–23]. В очень высоком проценте случаев достигается полный патоморфологический регресс [24, 25]. Вариабельность ответа, впрочем, может отражать различия в характеристиках пациенток, отобранных в небольших ретроспективных исследованиях, а не реальные различия в чувствительности ПМЖ, ассоциированного с мутациями BRCA1/2.

Чувствительность BRCA-ассоциированного ПМЖ к препаратам платины уже стала притчей во языцех. В исследовании TNT было продемонстрировано удвоение частоты объективного ответа при применении препаратов платины (в сравнении с доцетакселом) в качестве первой линии лечения у пациенток с BRCA-ассоциированным ПМЖ [28, 29]. Высокая эффективность платина-содержащей химиотерапии при BRCA-ассоциированном метастатическом ПМЖ была продемонстрирована и в других исследованиях [30]. В рамках исследования TBCR009 было продемонстрировано, что не только пациентки с мутацией BRCA 1/2, но и пациентки с метастатическим ПМЖ без BRCA-мутации с дефектами работы сигнального пути BRCA1/2 (потеря гетерозиготности, теломерный аллельный дисбаланс, крупные генетические перестановки) хорошо реагируют на терапию препаратами платины [30]. Напротив, в исследовании TNT не было отмечено повышения частоты ответов на лечение при применении препаратов платины у пациенток с ТНПМЖ и дефектом системы гомологичной рекомбинации [28]. Это различие в результатах крупных исследований указывает на необходимость дальнейшей разработки тестов на определение генетической нестабильности и подтверждения их клинической значимости.

Данные о высокой эффективности препаратов платины, полученные в результате исследования TNT, совпадают с результатами известных исследований эффективности неоадьювантной терапии с применением этих агентов [31]. Вместе с тем в более крупном исследовании GeparSixto пациентки с мутацией BRCA получали меньшую пользу от добавления к антрациклинам, таксанам и бевацизумабу препаратов платины в неоадьювантном режиме. Прирост увеличения частоты полных регрессов и улучшение показателя выживаемости без прогрессирования был выше у пациенток со спорадическим ТНПМЖ. Это может объясняться тем, что больные с BRCA-ассоциированным ПМЖ имеют очень высокую чувствительность и к стандартным схемам химиотерапии, поэтому добавление дополнительных агентов не может значительно улучшить результаты лечения.

Множественные *in vitro* исследования показали, что BRCA1-дефицитные опухоли являются относительно резистентными к терапии таксанами по сравнению

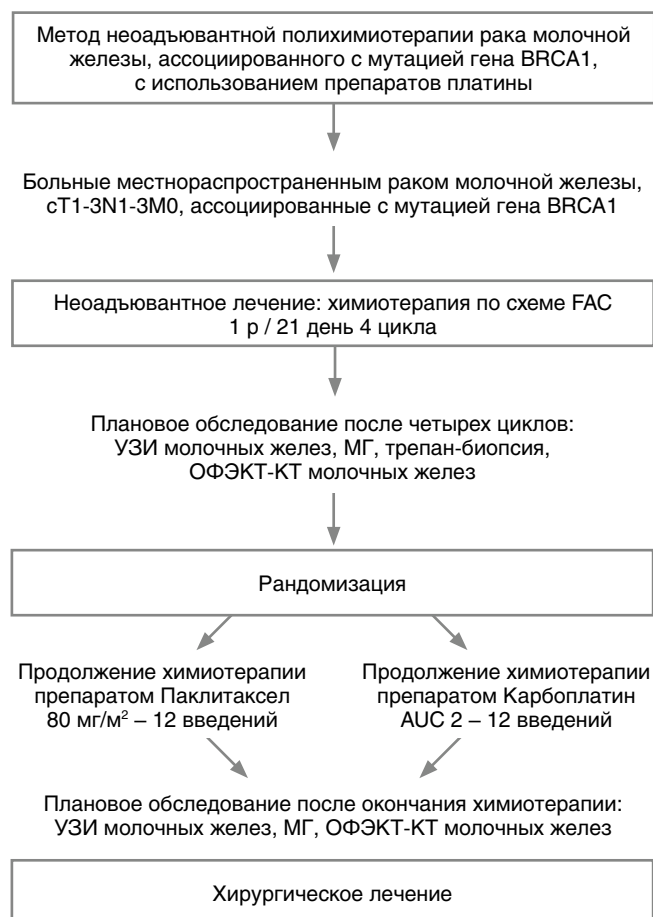
с опухолями без мутации BRCA1 [32, 33]. В соответствии с этими данными пациенты с носительством мутации BRCA1 с меньшей частотой демонстрируют ответ на неоадьювантное применение доцетаксела или паклитаксела по сравнению с пациентками без мутации BRCA1 [31, 34, 35]. При лечении метастатического РМЖ пациентки с мутацией BRCA1 демонстрировали худший ответ на химиотерапию с таксанами [36].

В связи с тем, что результаты исследования GeparSixto ставят под сомнение целесообразность рутинного добавления препаратов платины у носителей мутации BRCA из-за гематологической токсичности, а так же в связи с наличием данных о потенциально меньшей эффективности таксанов в НМИЦ онкологии было проведено проспективное исследование с прямым сравнением терапии таксанами и препаратами платины.

Цель исследования

Оценка эффективности различных схем неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) местнораспространенного РМЖ (T1N1-3, T2-4NO-3), ассоциированного с мутацией в гене BRCA.

Дизайн исследования



Материалы и методы

В когортное проспективное открытое исследование были включены 23 больных раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 2015–2018 гг.

Все больные до начала терапии прошли комплексное обследование, включающее маммографию, УЗИ молочных желез с эластографией, маммолимфосцинтиграфию и трепан-биопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, AR, Ki67, HER2), анализ крови на BRCA-мутации, а также при позитивном статусе лимфатических узлов по данным инструментальных обследований выполнялась пункционная биопсия лимфатического узла с цитологическим исследованием.

В неоадьювантном режиме пациенткам проводилась химиотерапия по схеме FAC (5-Фторурацил 500 мг/м², Докорубин 50 мг/м², Циклофосфамид 500 мг/м²), последующая монокимиотерапия препаратом Карбоплатин AUC 2 (группа 1) или монокимиотерапия препаратом Паклитаксел 80 мг/м² (группа 2), последующее хирургическое лечение.

Очередные введения химиопрепаратов проводились при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,5 \times 10$ в 9/л. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении больные продолжали лечение всеми препаратами в прежних дозах после восстановления АЧН $\geq 1,5 \times 10$ в 9/л, но в дальнейшем профилактически получали препараты КСФ со второго дня № 3. При возникновении других видов токсичности 3–4 ст. (гиперферементемия, панцитопения) лечение откладывалось до регрессии симптомов до ≤ 1 ст.

В исследовании также проводилась инструментальная промежуточная оценка лечебного эффекта.

Пациенты имели возраст от 28 до 66 лет, медиана возраста составила 43 года, первый и третий квартили возраста были равны 38 и 48 лет соответственно. Таким образом, подавляющее большинство включенных в исследование пациентов имели относительно молодой возраст, что в целом характерно для рака молочной железы, ассоциированного с мутацией гена BRCA1.

Статистическая обработка данных

Для описательной статистики количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального (гауссовского), использовались медиана и квартили (Me (Q1; Q3)). Для графического представления количественных переменных использовались квартильные диаграммы («boxplot», «ящик с усами»).

Для статистического сравнения номинальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с модификациями Йейтса и Фишера. В случае если количество ожидаемых

наблюдений в четырехпольных таблицах не позволяло использовать данные критерии, для расчета достигнутого уровня статистической значимости использовался метод Монте-Карло с доверительным уровнем 95% и количеством генерируемых выборок, равным 10 000.

Сравнение количественных данных для независимых групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, парные наблюдения сравнивались с помощью критерия Вилкоксона. Вследствие небольшой численности наблюдений расчет 95%-х доверительных интервалов для частот не проводился.

Для статистического анализа безрецидивной выживаемости использовался метод Каплана-Майера, для сравнения кривых функции дожития использовались логранговый критерий, критерий Бреслоу и критерий Tarone-Ware.

Для анализа данных использовался статистический пакет программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., USA).

Результаты

Описание выборки пациентов

Общая характеристика изучаемой выборки пациентов с оценкой опухоли по классификации TNM, степени злокачественности и экспрессии специфических рецепторов представлена в табл. 1.

Большинство из включенных в исследование пациентов имели размер опухоли T2, у них были диагностированы регионарные метастазы опухоли, большинство пациентов имели стадию заболевания от IIA до IIIA и максимальную степень злокачественности рака молочной железы. Тот факт, что опухоли у большинства пациентов не имели рецепторов к эстрогену, прогестерону и HER2, свидетельствуют в пользу соответствия данных наблюдения трижды негативному раку молочной железы, что по данным литературы соответствует особенностям рака молочной железы, ассоциированного с мутацией гена BRCA1.

Оценка пролиферативной активности опухоли проводилась с использованием индекса Ki-67: медиана Ki-67 составила 80%, Q1 = 60%, Q3 = 90%. Таким образом, подавляющее большинство пациентов имели высокие значения данного показателя, что также свидетельствовало в пользу агрессивного течения опухолевого процесса.

Результаты визуализирующих методов оценки размеров опухолевого узла на момент начала наблюдения представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Следует отметить, что в данной выборке пациентов значения размеров опухолевого узла, полученные с помощью УЗИ и маммографии, были статистически значимо меньшими, чем полученные с помощью ОФЭКТ-КТ ($z = -3,121$, $p = 0,002$ и $z = -2,426$, $p = 0,015$ соответственно).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с раком молочной железы

Характеристика	N (%)
Количество пациентов (всего)	23 (100,0)
Размер опухоли (T)	
T1	2 (8,7)
T2	18 (78,3)
T3	1 (4,3)
Tx	2 (8,7)
Наличие регионарных метастазов (N)	
N0	6 (26,1)
N1	9 (39,1)
N2	7 (30,4)
N3	1 (4,4)
Стадия заболевания	
IIA	8 (34,8)
IIB	7 (30,4)
IIIA	7 (30,4)
IIIC	1 (4,4)
Степень злокачественности (G)	
G2	3 (13,0)
G3	20 (87,0)
Экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER)	
ER (+)	6 (26,1)
ER (–)	17 (73,9)
Экспрессия рецепторов к прогестерону (PR)	
PR (+)	5 (21,7)
PR (–)	18 (78,3)
Рецепторы HER2	
HER2 (+)	6 (26,1)
HER2 (–)	17 (73,9)

Таблица 2. Оценка размеров опухоли с использованием визуализирующих методов

Метод	Размер узла, мм		
	Q1	Медиана	Q3
УЗИ	19,0	23,0	28,0
Маммография	21,0	25,0	31,0
ОФЭКТ-КТ	23,0	28,0	36,0

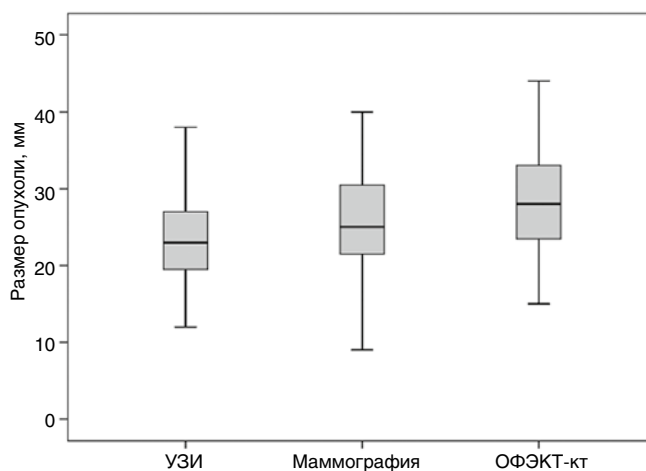


Рисунок 1. Размер опухоли у пациентов с раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ

Таблица 3. Оценка динамики размера опухоли у пациентов после четырех курсов химиотерапии по схеме FAC

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q1; Q3)	z	p
УЗИ	Начало наблюдения	23,0 (19,0; 28,0)	-3,080	0,002
	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	15,0 (10,5; 21,5)		
Маммография	Начало наблюдения	25,0 (21,0; 31,0)	-3,635	<0,001
	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	15,0 (11,0; 21,5)		
ОФЭКТ-КТ	Начало наблюдения	28,0 (23,0; 36,0)	-3,915	<0,001
	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	19,0 (11,5; 25,0)		

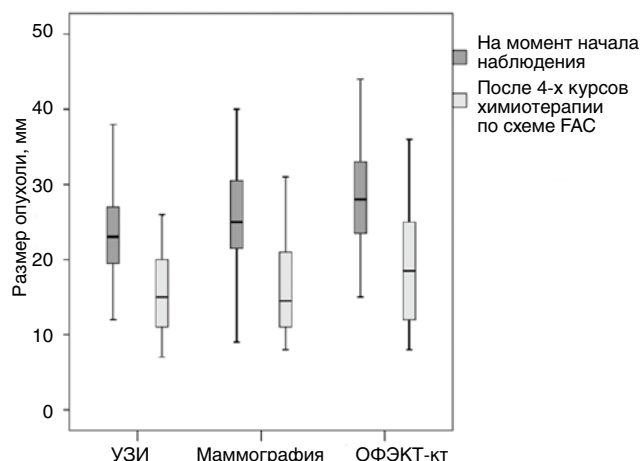


Рисунок 2. Динамика размера опухоли после четырех курсов химиотерапии по схеме FAC

Результаты неoadъювантной химиотерапии

Оценка эффективности проводилась на основании динамики размера опухоли после курсов химиотерапии, клинического эффекта и достигнутому патоморфозу по Miller-Payne. Оценка безопасности проводилась с помощью регистрации на фоне химиотерапии нежелательных явлений, потенциально связанных с данным лечением.

Оценка эффективности и безопасности четырех циклов химиотерапии по схеме FAC

После четырех циклов химиотерапии по схеме FAC наблюдался существенный регресс размера опухоли. Результаты оценки динамики размера опухоли по результатам использования визуализирующих методов представлены в табл. 3 и на рис. 2.

По результатам оценки клинического эффекта после проведения четырех циклов химиотерапии по схеме FAC, стабилизация наблюдалась у 3 (15,0%) пациентов, частичный регресс – у 12 (60,0%), в то время как полный регресс наблюдался только у 5 (25,0%) пациентов. Таким образом, после проведения четырех циклов химиотерапии по схеме FAC наиболее благоприятный эффект отмечен у 1/4 пациентов с раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Оценка токсичности проведенной химиотерапии продемонстрировала ожидаемо высокую частоту встречаемости нежелательных явлений – 72,7% (наблюдались

у 16 пациентов). Среди клинически значимых нежелательных явлений преобладала лейкопения III–IV ст. – у 7 пациентов (31,8%), также наблюдались нейтропения IV ст. – у 2 пациентов (9,1%), нейропатия II ст. – у 2 пациентов (9,1%), тошнота II ст. – у 1 пациента (4,5%), повышение уровня трансаминаз III ст. – у 1 пациента (4,5%). При этом у 3 пациентов наблюдались одновременно два нежелательных явления: сочетание лейкопении и нейтропатии (1 пациент), сочетание нейтропении и нейропатии (1 пациент) и сочетание нейропатии и тошноты (1 пациент).

Оценка эффективности и безопасности цикла монохимиотерапии с использованием карбоплатина и паклитаксела

После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC, которые были проведены всем включенным в исследование пациентам, пациенты получали либо карбоплатин (Группа 1, 12 пациентов), либо паклитаксел (Группа 2, 10 пациентов).

Сравнение динамики размера опухолевого узла после курса монохимиотерапии у пациентов Группы 1 и Группы 2 представлено в табл. 4.

После курса монохимиотерапии карбоплатином/паклитакселом также наблюдалось уменьшение размеров опухоли, причем в Группе 1 оно было статистически значимым по данным всех трех методов визуализации, а в Группе 2 – только по данным УЗИ.

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

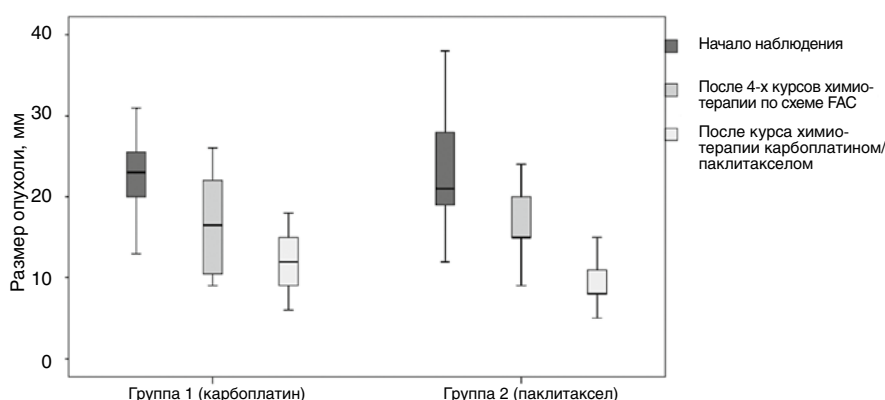
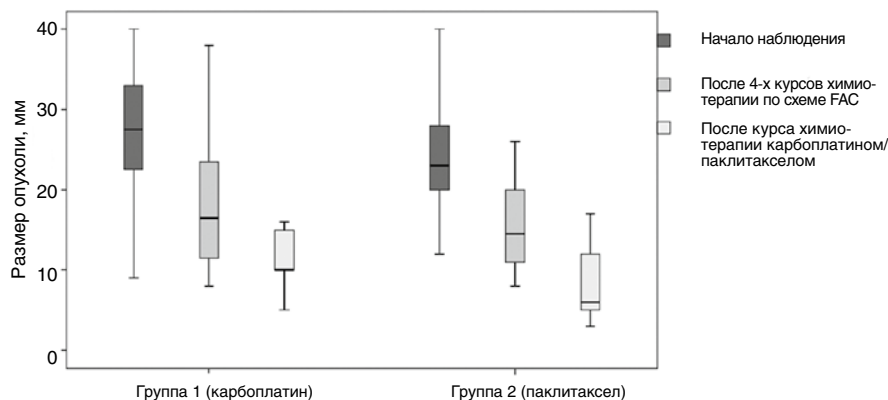
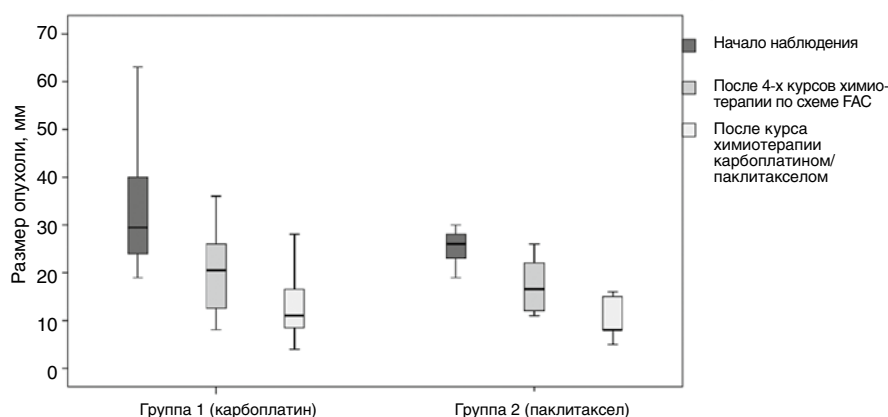
Динамика размера опухоли на фоне проведенной химиотерапии в группах наблюдения, полученная при использовании УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ, представлена на рис. 3, 4 и 5 соответственно.

Оценка результатов проведенных курсов химиотерапии по схеме FAC с последующей монохимиотерапией карбоплатином/паклитакселом представлена в табл. 5.

Таким образом, полный регресс опухоли в Группе 1 и в Группе 2 наблюдался в сходном числе случаев, различия между группами не были статистически значимыми: $\chi^2 = 0,471$, $p=0,642$.

Таблица 4. Оценка динамики размера опухоли у пациентов Группы 1 и Группы 2 после курса монокимиотерапии

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q1; Q3)		
		УЗИ	Маммография	ОФЭКТ-КТ
Группа 1	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	16,5 (10,3; 23,0)	16,5 (11,3; 24,3)	20,5 (11,3; 26,5)
	После курса терапии карбоплатином	12,0 (9,0; 15,0)	10,0 (10,0; 15,0)	11,0 (8,0; 19,0)
	z	-2,354	-2,137	-2,627
	p	0,019	0,033	0,009
Группа 2	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	15,0 (12,0; 21,5)	15,0 (10,5; 20,0)	18,0 (11,5; 22,5)
	После курса терапии паклитакселом	8,0 (7,0; 11,0)	6,0 (4,5; 12,0)	8,0 (8,0; 15,0)
	z	-2,120	-1,962	-1,719
	p	0,034	0,050	0,086

**Рисунок 3.** Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным УЗИ**Рисунок 4.** Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным маммографии**Рисунок 5.** Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным ОФЭКТ-КТ

Таким образом, в обеих сравниваемых группах имел место сходный клинический эффект – полный регресс опухоли наблюдался у большинства пациентов, получавших химиотерапию.

Помимо клинического эффекта, после проведения курсов химиотерапии по результатам исследования операционного материала оценивалась степень лечебного патоморфоза по Miller-Payne, причем достижение V-степени патоморфоза расценивалось как благоприятный эффект проведенной химиотерапии.

Результаты оценки патоморфоза по Miller-Payne представлены в табл. 6.

Таким образом, частота достижения V-степени патоморфоза по Miller-Payne у пациентов Группы 2 была больше, чем у пациентов Группы 1 (85,7 и 63,6% соответственно), хотя различия между группами не были статистически значимыми: $\chi^2 = 1,039$, $p=0,596$.

В обеих группах наблюдения нежелательные явления развились у большей части пациентов, причем в Группе 2 частота нежелательных явлений была выше, чем в Группе 1 (70,0 и 50,0% соответственно).

Сравнение распространенности нежелательных явлений в Группе 1 и в Группе 2 показало отсутствие статистически значимых различий между группами: $\chi^2 = 0,833$, $p=0,650$.

После проведения курсов химиотерапии пациентам было проведено оперативное вмешательство –

Таблица 5. Оценка клинического эффекта у пациентов Группы 1 и Группы 2

Клинический эффект	N (%)	
	Группа 1	Группа 2
Стабилизация	1 (9,1)	0 (0,0)
Частичный регресс	3 (27,3)	2 (33,3)
Полный регресс	7 (63,6)	7 (77,8)

Таблица 6. Оценка патоморфоза по Miller-Payne у пациентов Группы 1 и Группы 2

Степень патоморфоза по Miller-Payne	N (%)	
	Группа 1	Группа 2
II	3 (27,3)	0 (0,0)
III	0 (0,0)	1 (14,3)
IV	1 (9,1)	0 (0,0)
V	7 (63,6)	6 (85,7)

Таблица 7. Хирургическое лечение рака молочной железы

Операция	N (%)		
	Группа 1	Группа 2	Всего
Мастэктомия	4 (36,4)	2 (25,0)	6 (31,6)
Органосохраняющая операция	3 (27,2)	4 (50,0)	7 (36,8)
Реконструктивная операция	4 (36,4)	2 (25,0)	6 (31,6)

выполнялась либо мастэктомия, либо органосохраняющая или реконструктивная операция (табл. 7).

Период проспективного наблюдения за пациентами групп сравнения составил от 1 до 22 месяцев. У пациентов Группы 2 не было выявлено ни одного случая рецидивирования, в то время как у одного пациента Группы 1

был диагностирован рецидив в рубце (через 11 месяцев от начала наблюдения).

Выводы

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

Таким образом, в отношении рецидивирования статистически значимых различий между группами выявлено не было, в том числе по причине незначительного количества зарегистрированных исходов и небольшой численности групп сравнения.

Литература • References

1. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell. 2002; 108:171–182. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832208>.
2. D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. Nat Rev Cancer. 2003; 3:23–34. doi:10.1038/nrc970.
3. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. The Breast. 2010; 19:312–321. doi:10.1016/j.breast.2010.03.026.
4. Chacon RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res. 2010; 12:S3. doi:10.1186/bcr2574.
5. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1482–1485. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519755>.
6. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA -Positive and BRCA -Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2008; 26:4282–4288. doi:10.1200/JCO.2008.16.6231.
7. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33:304–311. doi:10.1200/JCO.2014.57.1414.
8. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. BMC Cancer. 2018; 18:265. doi:10.1186/s12885-018-4029-y.
9. Turner N, Lambros MB, Horlings HM, et al. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. Oncogene. 2010; 29:2013–2023. doi:10.1038/onc.2009.489.
10. Sharma P, Stecklein SR, Kimler BF, et al. The prognostic value of BRCA1 promoter methylation in early stage triple negative breast cancer. J cancer Ther Res. 2014; 3:111. doi: 10.7243/2049-7962-3-2.
11. Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. J Pathol. 2014; 232:142–150. doi: 10.1002/path.4280.3
12. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy Among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes. Clin Cancer Res. 2013; 19:5533–5540. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799.

13. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:8418–8423. doi: 10.1073/pnas.0932692100.
14. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018; 19:169–180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.
15. Jiang T, Shi W, Wali VB, et al. Predictors of Chemosensitivity in Triple Negative Breast Cancer: An Integrated Genomic Analysis. Ladanyi M, ed. *PLOS Med*. 2016; 13:e1002193. doi: 10.1371/journal.pmed.1002193.
16. Bayraktar S., Gluck S. Systemic therapy options in BRCA mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012. Vol. 135(2). – P. 355–366.
17. Kriege M. et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27(23). P. 3764–3771.
18. Treszezamsky A.D. et al. BRCA1- and BRCA2-deficient cells are sensitive to etoposide-induced DNA double-strand breaks via topoisomerase II. *Cancer Research*. 2007. Vol. 67(15). P. 7078–7081.
19. Quinn J.E. et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Research*. 2003. Vol. 63(19). P. 6221–6228.
20. Miyoshi Y. et al. Topoisomerase IIalpha-positive and BRCA1-negative phenotype: association with favorable response to epirubicin-based regimens for human breast cancers. *Cancer Letters*. 2008. Vol. 264(1). P. 44–53.
21. Liedtke C. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26(8). P. 1275–1281.
22. Carey L. A. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical Cancer Research*. 2007. Vol. 13 (8). P. 2329–2334.
23. Chappuis P.O. et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2002. Vol. 39(8). P. 608–610.
24. Rouzier R. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2005. Vol. 11 (16). P. 5678–5685.
25. Hubert A. et al. Response to neo-adjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer. *Familial Cancer*. 2009. Vol. 8(3). P. 173–177.