



© Е.И. Коваленко, Э.В. Янгирова, Я.А. Жуликов, А.К. Новиков,  
В.А. Федько, М.В. Дулаева, Т.А. Титова, А.М. Строганова, Т.С. Лисица, Е.В. Артамонова

## Роль препаратов платины в неoadъювантной химиотерапии BRCA-ассоциированного тройного негативного рака молочной железы: предварительные результаты одноцентрового исследования

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Elena I. Kovalenko, Elina V. Yangirova, Yaroslav A. Zhulikov, Andrey K. Novikov,  
Vladimir A. Fedko, Maria V. Dulaeva, Tatiana A. Titova, Anna M. Stroganova, Tatiana S. Lisitsa,  
Elena V. Artamonova

## The Role of Platinum Agents in Neoadjuvant Chemotherapy for BRCA-Associated Triple-Negative Breast Cancer: Preliminary Results of a Single-Center Study

N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** Рак молочной железы, ассоциированный с герминальными мутациями *BRCA1/2*, характеризуется дефицитом гомологичной рекомбинации, что определяет их повышенную чувствительность к ДНК-повреждающим агентам, включая препараты платины. Однако роль платиносодержащих режимов в неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у данной категории пациенток остается дискуссионной.

**Цель.** Оценить влияние включения препаратов платины в схемы НАХТ на частоту достижения полной патоморфологической регрессии (pCR) у пациенток с *gBRCA1/2*-ассоциированным тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ).

**Материалы и методы.** Проведен анализ проспективно ведущейся базы данных с контрольной ретроспективной когортой. В одноцентровое исследование включены 232 пациентки с *gBRCA1/2*-ассоциированным ТНРМЖ II–III стадии, получившие НАХТ с последующим хирургическим лечением. Пациентки были разделены на группы в зависимости от режима лечения: антрациклин-таксан-платиносодержащая НАХТ (n = 169) и антрациклин-таксан-содержащая НАХТ без платины (n = 63). Первичной конечной точкой являлась частота полных патоморфологических ответов (pCR/RCB 0).

**Результаты.** Частота pCR в группе платиносодержащей НАХТ составила 63,3 против 41,3 % в группе без платины (ОШ 2,46; 95 % ДИ 1,36–4,43; p = 0,03). Наиболее выраженное преимущество от добавления платины отмечено у пациенток со II стадией заболевания (ОШ 2,63; p = 0,008), при наличии частых мутаций *BRCA1/2* (ОШ 2,67; p = 0,013) и при использовании стандартного режима АС по сравнению с дозоуплотненным (ОШ 2,72; p = 0,022). В подгруппе редких мутаций, а также при дозоуплотненной НАХТ статистически значимых различий не выявлено. Для наиболее распространенной мутации *gBRCA1 5382insC* преимущество платины не достигало статистической значимости. В подгруппе еженедельного паклитаксела отмечена тенденция к увеличению частоты pCR без достижения статистической значимости (ОШ 2,04; p = 0,051).

**Introduction.** Breast cancers associated with germline *BRCA1/2* mutations exhibit homologous recombination deficiency, resulting in increased sensitivity to DNA-damaging agents, including platinum compounds. However, the role of platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) in this specific patient population remains debated.

**Aim.** To evaluate the impact of incorporating platinum agents into NACT regimens on the rate of pathologic complete response (pCR) in patients with germline *BRCA1/2*-associated triple-negative breast cancer (TNBC).

**Materials and Methods.** This single-center study analyzed a prospectively maintained database with a retrospective control cohort. 232 patients with stage II–III *BRCA1/2*-associated TNBC who received NACT followed by surgery were included. Patients were stratified into two groups based on treatment regimen: platinum-containing anthracycline–taxane NACT (n = 169) and platinum-free anthracycline–taxane NACT (n = 63). The primary endpoint was pCR (RCB 0). Univariate logistic regression analysis was performed to estimate odds ratios (ORs) with 95 % confidence intervals (CIs).

**Results.** The pCR rate was significantly higher in the platinum group compared to the non-platinum group (63.3 % vs. 41.3 %; OR 2.46, 95 % CI 1.36–4.43; p = 0.03). The benefit of platinum addition was most pronounced in patients with stage II disease (OR 2.63; p = 0.008), those harboring common *BRCA1/2* mutations (OR 2.67; p = 0.013), and those receiving standard (non-dose-dense) AC regimens (OR 2.72; p = 0.022). No statistically significant benefit was observed in patients with rare mutations or in those treated with dose-dense chemotherapy. In the subgroup with the most prevalent *BRCA1* mutation (5382insC), the advantage of platinum did not reach statistical significance. In the weekly paclitaxel subgroup, a trend toward increased pCR was observed without reaching statistical significance (OR 2.04; p = 0.051).

**Выводы.** Включение препаратов платины в схемы НАХТ у пациенток с *gBRCA1/2*-ассоциированным ТНПМЖ ассоциировано со статистически значимым увеличением частоты pCR. Наибольший эффект наблюдается в отдельных клинико-генетических подгруппах, что подчеркивает необходимость дальнейшей персонализации терапии. Полученные результаты требуют подтверждения в более крупных проспективных исследованиях.

**Ключевые слова:** неoadъювантная химиотерапия; тройной негативный рак молочной железы; *BRCA1/2*; препараты платины; полный патоморфологический регресс

**Для цитирования:** Коваленко Е.И., Янгирова Э.В., Жуликов Я.А., Новиков А.К., Федько В.А., Дулаева В.М., Титова Т.А., Стrogанова А.М., Лисица Т.С., Артамонова Е.В. Роль препаратов платины в неoadъювантной химиотерапии *BRCA*-ассоциированного тройного негативного рака молочной железы: предварительные результаты одноцентрового исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 552-560.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2667

✉ Контакты: Янгирова Элина Венеровна, yangirova97elina@gmail.com

## Введение

Одним из значимых факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) является генетическая предрасположенность. Доля наследственно обусловленного РМЖ составляет 5–10 %, 30 % из которых ассоциировано с мутациями в генах *BRCA 1* и *2*. В популяции частота встречаемости мутаций *BRCA* составляет 1:800–1:1000 случаев и зависит от географической локализации и этнической группы [1]. Около 80 % *BRCA1*-ассоциированных опухолей молочной железы являются тройными негативными (ТН) [2], а 10–15 % ТН опухолей являются *BRCA1*-ассоциированными [3]. Мутации *BRCA2* встречаются в 3–6 % случаев и в основном при люминальном фенотипе [4]. В генах *BRCA1/2* идентифицировано более 2000 мутаций [1]. В гене *BRCA1* значительно чаще встречаются повторяющиеся мутации, в то время как мутации в гене *BRCA2* (за исключением 6174delT) являются редкими [4, 5]. Согласно целому ряду исследований, преобладающей для славянской группы является мутация 5382insC в гене *BRCA1*, составляя около 70 % всех мутаций в этом гене при РМЖ [5–9]. Гены *BRCA1/2* являются опухолевыми супрессорами, кодируемые ими белки играют основную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации [10, 11]. В связи с поломкой механизма гомологичной рекомбинации в клетках с нарушением функции *BRCA1/2* не происходит восстановления ДНК и нарушается процесс репликации. Опухоли, ассоциированные с мутациями *BRCA1/2*, становятся чувствительными к цитостатикам, в особенности к ДНК-повреждающим препаратам — алкилирующим агентам и препаратам платины. Так, в исследовании Т. Byrski и соавт. было продемонстрировано, проведение НАХТ цисплатином у больных с клинически значимыми мутациями увеличивало

**Conclusion.** The incorporation of platinum agents into NACT regimens for patients with *BRCA1/2*-associated TNBC is associated with a significantly higher pCR rate. The magnitude of benefit varies across clinical and molecular subgroups, underscoring the need for further treatment individualization. These findings require validation in larger prospective studies.

**Keywords:** neoadjuvant chemotherapy; triple-negative breast cancer; *BRCA1/2*; platinum agents; pathologic complete response

**For Citation:** Elena I. Kovalenko, Elina V. Yangirova, Yaroslav A. Zhulikov, Andrey K. Novikov, Vladimir A. Fedko, Maria V. Dulaeva, Tatiana A. Titova, Anna M. Stroganova, Tatiana S. Lisitsa, Elena V. Artamonova. The role of platinum agents in neoadjuvant chemotherapy for *BRCA*-associated triple-negative breast cancer: Preliminary results of a single-center study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 552-560.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2667

pCR до 83,3 % по сравнению с 15,6 % на фоне стандартных на тот момент схем лечения (CMF/FC/FAC/AT) [12].

В ряде клинических исследований показано, что в целом наличие мутаций *BRCA1/2* при ТНПМЖ ассоциировано с высокой частотой pCR при проведении НАХТ [5, 12–14]. При этом среди онкологического сообщества отсутствует единая позиция касательно оптимального объема современной НАХТ и включения в схему препаратов платины. Одни эксперты считают, что, ввиду высокой чувствительности опухолей к цитостатикам, стандартная антрациклин-таксан-содержащая химиотерапия является достаточной для этих пациенток, другие имеют противоположное мнение. Доказательная база, целенаправленно посвященная этой категории больных, на сегодняшний день основывается на одном небольшом ( $n = 48$ ) израильском не-сравнительном ретроспективном исследовании Т. Sela и соавт. [12] и подгрупповых анализах рандомизированных исследований, уточняющих роль платины при ТНПМЖ в целом — GeparSixto ( $n = 50$ ) и BrighTNess ( $n = 46$ ) [13, 14]. В этих работах было показано, что вклад препаратов платины в достижение pCR для пациенток с мутациями *BRCA1/2* минимален, в то время как максимальное преимущество от назначения платиносодержащих режимов получают пациентки с диким типом *BRCA1/2* [12–14]. Авторы исследования предположили, что высокая чувствительность опухолей с мутацией гена *BRCA1/2* к стандартным химиотерапевтическим агентам (антрациклинам и таксанам) могла быть причиной отсутствия дополнительного эффекта от карбоплатина. Таким образом, оптимальный режим НАХТ для этой группы пациентов до сих пор не определен. *Цель исследования* — оценить влияние включения препаратов платины в антрациклин-таксансодержащие схемы НАХТ на ча-

стоту достижения полной патоморфологической регрессии (pCR) у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ).

### Материалы и методы

**Пациенты.** В данное проспективное исследование с контрольной ретроспективной когортой были включены пациентки с *BRCA1/2*-ассоциированным ТНРМЖ II–III стадии, получившие НАХТ с последующим хирургическим лечением и лучевой терапией в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Платиносодержащая НАХТ проводилась в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, бесплатиновые режимы — в онкологических лечебных учреждениях РФ с последующим оперативным лечением в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Сбор данных осуществлялся проспективно с октября 2018 по май 2025 г.

**Процедуры исследования.** Диагноз инвазивного ТНРМЖ был верифицирован морфологически при помощи трепан-биопсии опухоли или регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) считалась отрицательной при окрашивании менее 1 % ядер опухолевых клеток. Отрицательная экспрессия *HER2* определялась как 0 или 1+, по данным иммуногистохимического исследования, или 2+ при отсутствии амплификации гена *HER2* по данным FISH (Fluorescence In situ Hybridization).

Для определения наиболее часто встречаемых в славянской популяции мутаций в генах *BRCA1* (5382InsC, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и *BRCA2* (6174DelT) всем пациенткам выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР). При отрицательном результате ПЦР вторым этапом всем пациенткам проводилось высокопроизводительное секвенирование (NGS).

В зависимости от частоты встречаемости, в славянской популяции мутации были разделены на частые (*BRCA1*: 5382InsC, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA; *BRCA2* 6174DelT), выявляемые с помощью ПЦР, и редкие, выявляемые с помощью NGS.

В зависимости режима проведенной НАХТ пациентки были разделены на две группы: первая группа получила антрациклин-таксан-платиносодержащие режимы химиотерапии, вторая — антрацикли-таксан-содержащие режимы. Группы были исходно сбалансированы по основным характеристикам: возрасту, стадии заболевания, статусу регионарных ЛУ (N), гистологии и степени злокачественности.

Схемы НАХТ включали такие режимы, как: четыре курса АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) один раз в две (дозуплотненный режим) или три (стандартный режим) недели, далее монокимиотерапия препаратом таксанового ряда (четыре курса доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> / 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> / четыре курса паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>) или четыре курса АС один раз в две или три недели, далее таксан вместе с препаратами платины (12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC2 / четыре курса доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC6) (табл. 1).

Патоморфологический ответ в операционном материале оценивался по системе Residual Cancer Burden (RCB).

**Статистический анализ.** Первичной конечной точкой явилась частота полного патоморфологического ответа (pCR/RCB 0). Для оценки различий между категориальными переменными применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Для оценки влияния различных клинико-патологических факторов на частоту достижения pCR в группах платиносодержащей и бесплатиновой НАХТ был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ) использовалась модель логистической регрессии. Результаты считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

### Результаты

В исследование включено 232 пациентки. Средний возраст составил 41,2 года (23–68 лет). Большинство пациенток, 150 (64,7%), имели II стадию заболевания, 82 (35,3%) — III стадию. Наиболее частой герминальной мутацией явилась мутация *BRCA1*c.5266dup (5382insC) — 73,5 % ( $n = 114$ ). Редкие мутации, выявленные с помощью NGS, составили 33,2 % ( $n = 77$ ) всех случаев герминальных мутаций *BRCA1/2* (рис. 1). В 66,8 % ( $n = 155$ ) мутации были частые, выявленные с помощью ПЦР. Большинство пациенток являлись носителями мутации в гене *BRCA1* — 93,1 % ( $n = 216$ ), тогда как мутации в гене *BRCA2* выявлены лишь в 6,9 % случаев ( $n = 16$ ) (рис. 1).

Все 232 пациентки на первом этапе получили четыре цикла НАХТ в режиме АС с интервалом 2 ( $n = 142$ ) или три недели ( $n = 90$ ). В качестве второго блока НАХТ 169 пациентки получили таксан-платиносодержащие режимы, а 63 — монокимиотерапию таксанами. По типу применяемого таксана отмечалась выраженная неоднородность групп. В когорте с платиной основным

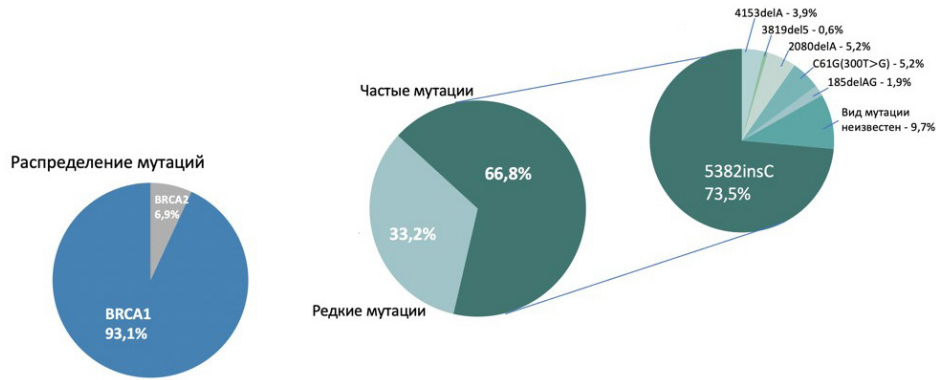


Рис. 1. Распределение мутаций в общей когорте  
 Fig. 1. Mutation distribution in the overall cohort

Таблица 1. Характеристика пациенток

Характеристика	НАХТ с платиной, n = 169	НАХТ без платины n = 63	p
Возраст, среднее (мин-макс)	40,7 (23–68)	41,7 (30–54)	0,11
Стадия			
II	103 (60,9%)	47 (74,6 %)	0,064
III	66 (39,1 %)	16 (25,4 %)	
Стадия T			
T0-2	113 (66,9)	55 (87,3 %)	0,002
T3-4	56 (33,1 %)	8 (12,7 %)	
Стадия N			
N0	79 (46,7 %)	35 (55,6 %)	0,24
N+	90 (53,3 %)	28 (44,4 %)	
Гистология			
НСТ	168 (99,4 %)	62 (98,4 %)	0,22
Другие	1 (0,6 %)	1 (1,6 %)	
Степень злокачественности G			
G2	54 (32,0 %)	19 (30,2 %)	0,87
G3	115 (68,0 %)	44 (69,8 %)	
Вид таксана			
Паклитаксел еженедельно	167 (98,8 %)	37 (58,7 %)	-
Паклитаксел 1 раз/3 недели	0	6 (9,5 %)	
Паклитаксел 1 раз/2 недели	0	2 (3,2 %)	
Доцетаксел 1 раз/3 недели	2 (1,2 %)	18 (28,6 %)	

НСТ — рак неспецифического типа, G — степень злокачественности.

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Platinum-based NACT, n = 169	Non-platinum NACT, n = 63	p-value
Age, mean (range), years	40.7 (23–68)	41.7 (30–54)	0.11
Stage			
II	103 (60.9 %)	47 (74.6 %)	0.064
III	66 (39.1)	16 (25.4 %)	
Tumor size (T)			
T0-2	113 (66.9 %)	55 (87.3 %)	0.002
T3-4	56 (33.1)	8 (12.7 %)	
Nodal status (N)			
N0	79 (46.7 %)	35 (55.6 %)	0.24
N+	90 (53.3 %)	28 (44.4 %)	
Histology			
NST	168 (99.4 %)	62 (98.4 %)	0.22
Other	1 (0.6 %)	1 (1.6 %)	
Tumor grade (G)			
G2	54 (32.0 %)	19 (30.2 %)	0.87
G3	115 (68.0 %)	44 (69.8 %)	
Taxane type			
Weekly paclitaxel	167 (98.8 %)	37 (58.7 %)	-
Paclitaxel q3w	0	6 (9.5 %)	
Paclitaxel q3w	0	2 (3.2 %)	
Docetaxel q3w	2 (1.2 %)	18 (28.6 %)	

NACT, neoadjuvant chemotherapy; NST, no special type (invasive ductal carcinoma); G, tumor grade; q3w, every 3 weeks; q2w, every 2 weeks.

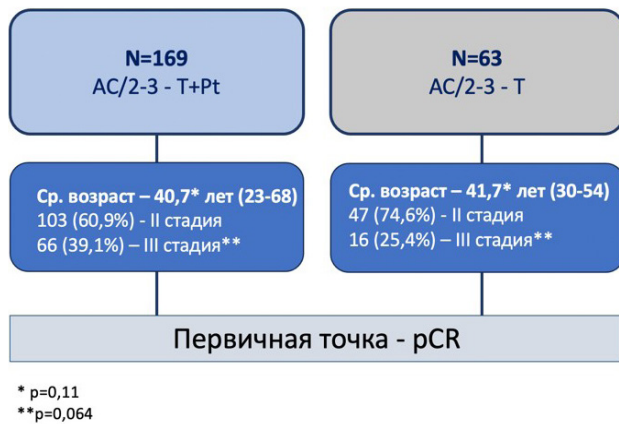


Рис. 2. Схема исследования. AC — доксорубин + циклофосфамид, T — таксан, Pt — платина, pCR — полный патоморфологический ответ, N — число включенных больных

Fig. 2. Study design. AC, doxorubicin + cyclophosphamide; T, taxane; Pt, platinum; pCR, pathologic complete response; N, number of enrolled patients

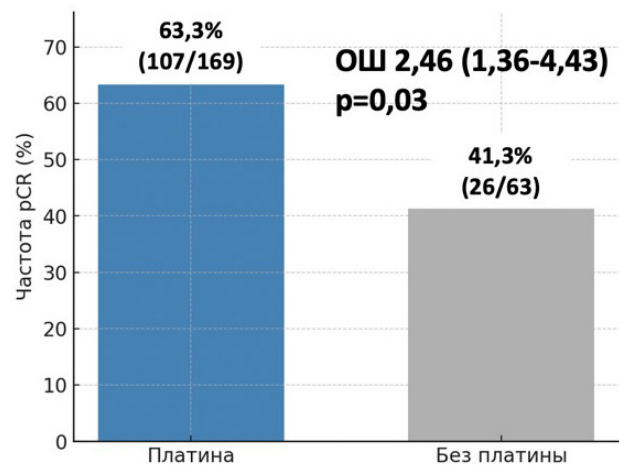


Рис. 3. Частота pCR (pCR/RCB 0) в группах лечения  
Fig. 3. Pathologic complete response (pCR/RCB 0) rates by treatment group

**Таблица 2. Подгрупповой анализ эффективности НАХТ в зависимости от применения препаратов платины**

Подгруппа	Частота pCR в группе платина, % (n/N)	Частота pCR в группе без платины, (n/N)	ОШ для с платиной/ без платины	95 % ДИ нижний	95 % ДИ верхний	P -
Вся группа	63,3 (107/169)	41,3 (26/63)	2,46	1,36	4,43	0,03
<i>Стадия</i>						
II	68,0 (70/103)	44,7 (21/47)	2,63	1,29	5,33	0,008
III	56,1 (37/66)	31,3 (5/16)	2,81	0,88	8,99	0,08
<i>Мутация</i>						
Частая	69,2 (83/120)	45,7 (16/35)	2,67	1,23	5,75	0,013
Редкая	49,0 (24/49)	35,7 (10/28)	1,72	0,67	4,549	0,26
<i>Мутация</i>						
5382insC	72,2 (65/90)	58,3 (14/24)	1,86	0,73	4,72	0,19
Все остальные	53,2 (42/79)	31,6 (12/38)	2,46	1,09	5,56	0,030
<i>Режим AC</i>						
DD	63,5 (80/126)	50,0 (8/16)	1,74	0,61	4,95	0,30
неDD	62,8 (27/43)	38,3 (18/47)	2,72	1,16	6,38	0,022
Паклитаксел еженедельный	63,5 (106/167)	45,9 (17/37)	2,04	0,99	4,20	0,051

pCR — полная патоморфологическая регрессия, DD — дозоуплотненный режим, неDD — стандартный режим; n — число больных с событием в группе/подгруппе, N — общее число пациентов в группе/подгруппе.

**Table 2. Subgroup analysis of NACT efficacy according to platinum use**

Subgroup	pCR rate, Platinum, % (n/N)	pCR rate, No platinum, (n/N)	Odds Ratio (Platinum vs. No Platinum)	95 % CI (Lower)	95 % CI (Upper)	P-
Overall	63.3 (107/169)	41.3 (26/63)	2.46	1.36	4.43	0.03
<i>Stage</i>						
II	68.0 (70/103)	44.7 (21/47)	2.63	1.29	5.33	0.008
III	56.1 (37/66)	31.3 (5/16)	2.81	0.88	8.99	0.08
<i>Mutation type</i>						
Common	69.2 (83/120)	45.7 (16/35)	2.67	1.23	5.75	0.013
Rare	49.0 (24/49)	35.7 (10/28)	1.72	0.67	4.549	0.26
<i>Specific mutation</i>						
5382insC	72.2 (65/90)	58.3 (14/24)	1.86	0.73	4.72	0.19
Others	53.2 (42/79)	31.6 (12/38)	2.46	1.09	5.56	0.030
<i>AC regimen</i>						
DD	63.5 (80/126)	50.0 (8/16)	1.74	0.61	4.95	0.30
Non-DD	62.8 (27/43)	38.3 (18/47)	2.72	1.16	6.38	0.022
Weekly paclitaxel	63.5 (106/167)	45.9 (17/37)	2.04	0.99	4.20	0.051

pCR — pathologic complete response; CI — confidence interval; DD — dose-dense; non-DD — standard (non-dose-dense) regimen; n — number of patients with the event in the group/subgroup; N — total number of assessed patients in the group/subgroup.

таксаном явился еженедельный паклитаксел (98,8 %), в подгруппе без платины таксаны применялись в различных режимах (еженедельный паклитаксел — 58,7 %, доцетаксел один раз в три недели — 28,6 %, паклитаксел один раз в три недели — 9,5 %, один раз в две недели — 3,2 %). Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Обе группы были уравновешены по возрасту и стадии. Схема исследования представлена на рис. 2.

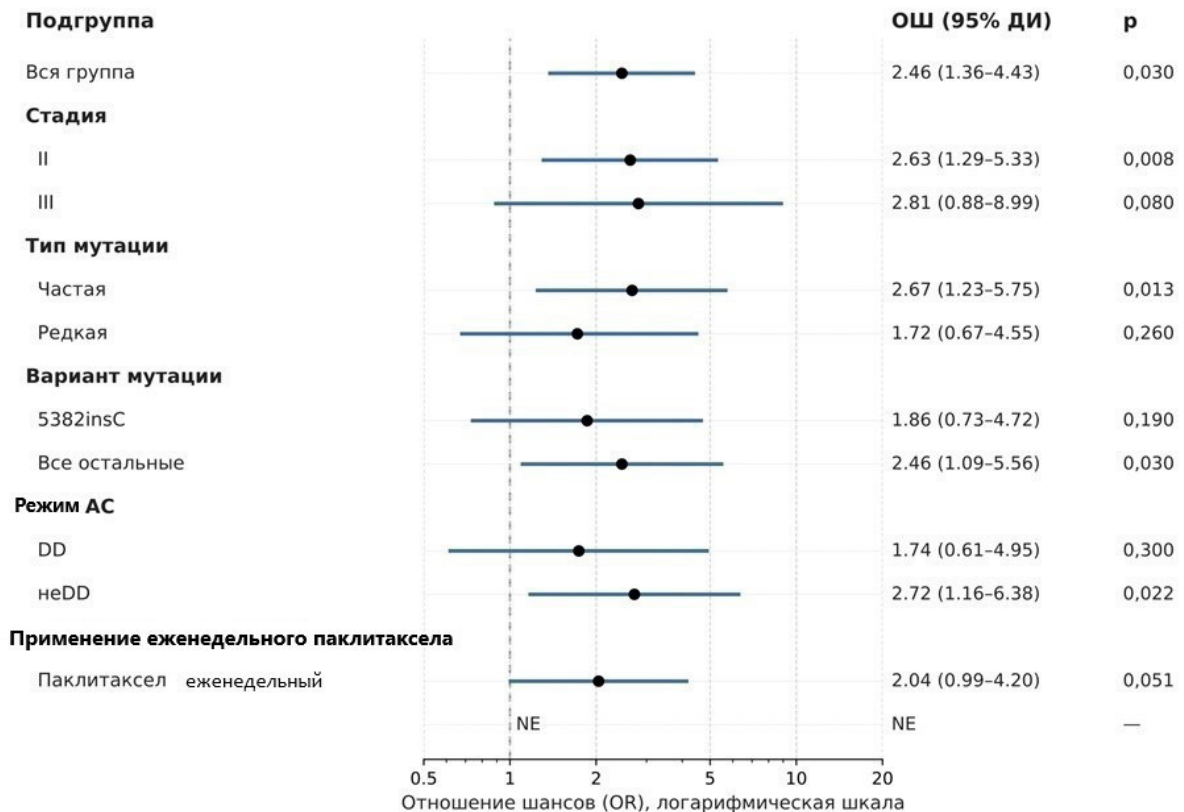
Хирургическое лечение после завершения НАХТ было выполнено во всех 232 случаях, в том числе у двух пациенток с отрицательной динамикой на фоне химиотерапии по схеме АС один раз в три недели. Органосохранная операция по желанию пациентки выполнена в одном случае (0,43 %), мастэктомия — в 231 случае (99,6 %). Эффективность НАХТ, по данным патоморфологического исследования операционного материала, оценена у всех пациенток.

В группе с включением препаратов платины рCR (урT0/TisN0, рCR/RCB 0) были достигнуты у 107 (63,3 %) пациенток, что значимо превосходило аналогичный показатель у пациентов, получивших бесплатиновые режимы — 26 (41,3 %) (рис. 3). Включение в схему НАХТ препаратов платины в 2,5 раза повышало шансы на

достижение рCR (ОШ 2,46, 95 % ДИ 1,36–4,43,  $p = 0,03$ ).

Подгрупповой анализ продемонстрировал, что добавление платины к НАХТ ассоциировано с повышением частоты достижения рCR в большинстве изученных подгрупп (табл. 2).

Выраженность эффекта варьировала в зависимости от подгруппы. Более значимое преимущество добавления платины наблюдалось у пациенток с частыми мутациями *BRCA* (ОШ 2,67; 95 % ДИ 1,23–5,75;  $p = 0,013$ ), тогда как в группе редких мутаций статистически значимого различия выявлено не было (ОШ 1,72; 95 % ДИ 0,67–4,55;  $p = 0,260$ ). Аналогичная тенденция отмечена при анализе отдельных вариантов мутаций: в подгруппе прочих (не 5382insC) мутаций эффект был статистически значимым (ОШ 2,46; 95 % ДИ 1,09–5,56;  $p = 0,030$ ), в то время как для варианта 5382insC различия не достигали статистической значимости. Добавление платины сопровождалось статистически значимым увеличением частоты рCR у пациенток со стадией II (ОШ 2,63; 95 % ДИ 1,29–5,33;  $p = 0,008$ ), тогда как при стадии III наблюдалась лишь тенденция к улучшению результатов без достижения статистической значимости (ОШ 2,81; 95 % ДИ 0,88–8,99;  $p = 0,080$ ). Преимущество режимов с платиной было статистически



NE — не оценивалось из-за малого числа наблюдений в группе «все остальные таксаны».

Рис. 4. Подгрупповой анализ эффективности НАХТ в зависимости от применения препаратов платины. DD — дозоуплотненный режим схемы АС, неDD — стандартный режим схемы АС, «NE» (not evaluated) — не оценивалось ввиду малого числа событий  
 Fig. 4. Subgroup analysis for the efficacy of NACT according to platinum agent use. DD, dose-dense AC regimen; non-DD, standard (non-dose-dense) AC regimen; NE, not evaluated due to a small number of events

значимым при использовании режима АС с трехнедельным интервалом (ОШ 2,72; 95 % ДИ 1,16–6,38;  $p = 0,022$ ), тогда как в группе АС в дозоуплотненном (dose-dense, DD) режиме статистически значимых различий выявлено не было (ОШ 1,74; 95% ДИ 0,61–4,95;  $p = 0,300$ ). В подгруппе еженедельного паклитаксела (с/без платины), несмотря на численное преимущество в частоте pCR в подгруппе с платиной (63,5 против 45,9 % соответственно) различия не достигли статистической значимости, остановившись на пограничном значении  $p$  (ОШ 2,04; 95 % ДИ 0,99–4,20;  $p = 0,051$ ). Для остальных вариантов таксансодержащих режимов анализ провести не удалось из-за слишком малого числа наблюдений (рис. 4).

Таким образом, наибольшее преимущество в частоте достижения pCR (pCR/RCB0) в группе платиносодержащей НАХТ имели пациенты с частыми мутациями *BRCA1/2* (за исключением мутации 5382insC в гене *BRCA1*, что, с учетом ОШ 1,86, возможно связано с недостаточным числом наблюдений или/и высокой чувствительностью таких опухолей к стандартной бесплатиновой химиотерапии), получившие трехнедельные режимы АС, со II стадией заболевания. В подгруппе одинакового типа таксана — еженедельного паклитаксела — статистически значимого преимущества в частоте pCR от добавления платины не получено, хотя число наблюдений пока также недостаточно для проведения полноценного анализа. Кроме того, при условии проведения первого блока НАХТ в дозоуплотненном режиме эффект добавления препаратов платины нивелировался.

### Обсуждение

В нашем исследовании, посвященном сравнению эффективности платиновых и бесплатиновых режимов НАХТ, приняли участие 232 пациентки с *BRCA1/2*-ассоциированным ТНРМЖ. Следует отметить, что настоящее исследование является наиболее крупным в сравнении с доступными на сегодняшний день поданализами международных исследований BrighTNess и GeparSixto, включавшими 47 и 50 пациенток соответственно и ретроспективным несравнительным исследованием израильских коллег ( $n = 48$ ) [12–14].

В нашей популяции пациентов ТНРМЖ превалировала мутация в гене *BRCA1* (93,1 %), самой частой мутацией явилась вставка 5382insC в гене *BRCA1* (73,5 %), которая является наиболее распространенной мутацией в славянской популяции. Мутации в гене *BRCA2* выявлены были выявлены в 6,9 % случаев. Проведение NGS дополнительно выявило 33,2 % всех слу-

чаев герминальных мутаций *BRCA1/2*. Следует отметить, что ПЦР диагностика направлена на поиск наиболее частых мутаций в славянской популяции. Таким образом, при отсутствии мутаций, по данным ПЦР, важным аспектом первичной диагностики является секвенирование генов *BRCA1/2*, особенно в группе молодых пациенток, у больных с отягощенным семейным анамнезом, а также у пациенток неславянского происхождения.

Средний возраст пациенток составил 41,2 года в нашем исследовании, большинство пациенток (64,7 %) имели II стадию заболевания, остальные (35,3 %) — III стадию, что соотносится с характеристиками больных в исследованиях BrighTNess и GeparSixto [13, 14].

В разрез с ранее полученными данными [12–14], в нашем исследовании добавление препаратов платины к антрациклин-таксансодержащей НАХТ ассоциировалось со значимо более высокой частотой pCR — 63,3 против 41,3 % в бесплатиновой когорте. Столь высокий показатель частоты pCR соответствует таковому для современных платиносодержащих режимов предоперационной ХТ (частота pCR в исследовании BrighTNess в группе комбинации паклитаксела и карбоплатина — 50 %, в GeparSixto — 65,4 %, в исследовании T. Sela и соавт. — 64,3 %) и ранее опубликованным собственным данным [5]. Опубликованные ранее результаты подгруппового анализа исследования GeparSixto и данные исследования BrighTNess позволили предположить, что вклад препаратов платины в достижение pCR для пациенток с мутациями *BRCA1/2* минимален. Так, в поданализе GeparSixto в группе пациенток, не получавших карбоплатин, частота pCR составила 65,4 % (17/26), при этом добавление карбоплатина не привело к увеличению частоты pCR, она осталась на прежнем уровне 66,7 % (16/24) [13]. Подгрупповой анализ BrighTNess показал, что 46 пациентов с *BRCA1/2* мутацией не получили статистически значимых различий в pCR от добавления карбоплатина: 50 % (12/24) в группе платины и 40,9 % (9/22) в группе без платины [14]. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном несравнительном анализе T. Sela и соавт. — 64,3 % в группе с платиной и 67,6 % в группе исторического контроля без платины [12]. Метаанализ с включением этих же исследований, который оказался, соответственно, небольшим по объему ( $n = 96$ ), также продемонстрировал отсутствие увеличения частоты pCR в популяции пациенток с мутациями *BRCA1/2* [15]. Однако в нашем анализе, впервые включавшем пациенток российской (славянской и неславянской) популяции, платиновые режимы увеличили шансы на достижение pCR в 2,5 раза в сравнении с беспла-

тиновыми режимами, что представляет интерес для дальнейшего изучения, включая оценку отдаленных результатов. Преимущество добавления платиновых производных отмечено в целом ряде подгрупп, за исключением подгруппы с самой частой мутацией (5382insC в гене *BRCA1*), а также при применении режима первого блока НАХТ по схеме АС один раз в две недели и режима второго блока паклитаксел еженедельно. Это позволяет высказать предположение, что пациенты с мутацией *BRCA1* 5382insC, получающие НАХТ в режиме АС один раз в две недели и далее еженедельный паклитаксел, могут не нуждаться в добавлении препаратов платины. Ограничением нашего исследования на данном этапе является сравнительно небольшой объем контрольной группы ( $n = 63$ ), что диктует необходимость осторожного отношения к данным подгруппового анализа из-за малого числа некоторых подгрупп и событий. В настоящее время в крупных исследованиях по неoadьювантной терапии не представлено данных об эффективности НАХТ в зависимости от типа мутации *BRCA1/2*, таким образом, наш материал в плане возможностей персонализации терапии является новаторским. Предварительные результаты нашего исследования пока не позволяют с уверенностью выделить подгруппу пациентов, не нуждающуюся в добавлении препаратов платины, однако полученные данные создают предпосылки для дальнейшего изучения проблемы и сбора данных для достижения необходимой мощности исследования.

### Заключение

НАХТ с включением антрациклинов, таксанов и препаратов платины позволяет достичь значимо более высокой частоты рСР у больных *BRCA1/2*-ассоциированным ТНРМЖ в сравнении с бесплатиновыми режимами; максимально эффект выражен в отдельных клинико-генетических подгруппах, что подчеркивает необходимость дальнейшей персонализации терапии. Совершенствование подходов к неoadьювантной терапии больных с *BRCA1/2*-ассоциированным ТНРМЖ на данный момент остается чрезвычайно актуальной задачей как в научном, так и в практическом отношении.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Funding

The work was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол ЛЭК № 2301 от 15.04.2026. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 2301, dated April 15, 2026). Written informed consent was obtained from all patients prior to their participation.

#### Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11(4): 258-264.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15589019>. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Practical Oncology = Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11(4): 258-264.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15589019> (In Rus)].
- Goodwin P.J., Phillips K.A., West D.W., et al. Breast cancer prognosis in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(1): 19-26.-DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0068.
- Chacón R.D., Costanzo M.V. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010; 12(Suppl 2): S3.-DOI: 10.1186/bcr2574.
- Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., et al. Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2010; 12(Suppl 2): S3.-DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165. [Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., et al. Genetic predictors of malignancy: a literature review. *Creative Surgery and Oncology = Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2021; 11(2): 157-165. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165 (In Rus)].
- Янгирова Э.В., Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., et al. Эффективность дозоуплотненной платиносодержащей неoadьювантной химиотерапии у пациентов с *BRCA1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 55-60.-DOI:

- 10.33667/2078-5631-2025-26-55-60. [Yangirova E.V., Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., et al. Efficacy of dose-dense platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with BRCA1/2-associated operable and locally advanced triple-negative breast cancer. *Medical Alphabet = Meditsinskii alfavit*. 2025; (26): 55-60.-DOI: 10.33667/2078-5631-2025-26-55-60 (In Rus)].
6. Соколенко А.П., Митюшкина Н.В., Буслев К.Г., et al. Высокая частота мутации BRCA1 5382insC у российских пациенток с раком молочной железы. *Eur J Cancer*. 2006; 42(10): 1380-1384.-DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.050. [Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Buslov K.G., et al. High frequency of BRCA1 5382insC mutation in Russian breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2006; 42(10): 1380-1384.-DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.050 (In Rus)].
  7. Бодунова Н., Билялов А., Данишевич А., et al. Скрининг патогенных вариантов-основателей BRCA1 и BRCA2 у женщин в Москве. *ВМС Women's Health*. 2025; 25: 601.-DOI: 10.1186/s12905-025-04164-6. [Bodunova N., Bilyalov A., Danishevich A., et al. Screening of the founder pathogenic variants BRCA1 and BRCA2 in Russian metropolitan women. *ВМС Women's Health*. 2025; 25: 601.-DOI: 10.1186/s12905-025-04164-6 (In Rus)].
  8. Батенева Е.И., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю., et al. Генетическое тестирование пациентов с раком молочной железы и/или яичников в российской популяции: обоснование состава диагностической панели, включающей BRCA1 и BRCA2 founder-мутации. *Медицинская генетика*. 2013; 12(7): 26-31.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20534268>. [Bateneva E.I., Kadochnikova V.V., Trofimov D.Yu., et al. Genetic testing of breast and/or ovarian cancer patients in the Russian population: rationale for the composition of a diagnostic panel including BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Medical Genetics = Meditsinskaya Genetika*. 2013; 12(7): 26-31.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20534268> (In Rus)].
  9. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett*. 2010; 298(2): 258-263.-DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.013.
  10. Tung N.M., Robson M.E., Venz S., et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol*. 2020; 38(36): 4274-4282.-DOI: 10.1200/JCO.20.02151.
  11. Metzger-Filho O., Collier K., Asad S., et al. Matched cohort study of germline BRCA mutation carriers with triple negative breast cancer in brightness. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7: 142.-DOI: 10.1038/s41523-021-00349-y.
  12. Sella T., Gal Yam E.N., Levanon K., et al. Evaluation of tolerability and efficacy of incorporating carboplatin in neoadjuvant anthracycline and taxane based therapy in a BRCA1 enriched triple-negative breast cancer cohort. *Breast*. 2018; 40: 141-146.-DOI: 10.1016/j.breast.2018.04.020.
  13. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Salat C., et al. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *J Clin Oncol*. 2013; 31(15 suppl): 1004.-DOI: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.1004.
  14. Geyer C.E., Sikov W.M., Huober J., et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrightNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022; 33(4): 384-394.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.009.
  15. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M., et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1497-1508.-DOI: 10.1093/annonc/mdy127.

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: 0000-0003-4763-7992; eLibrary SPIN-code: 5414-9471.

Элина Венеровна Янгирова / Elina V. Yangirova / ORCID: 0009-0007-2276-6604; eLibrary SPIN-code: 3368-3649.

Ярослав Андреевич Жуликов / Yaroslav A. Zhulikov / ORCID ID: 0000-0002-4108-439X; eLibrary SPIN-code: 4878-0062.

Андрей Константинович Новиков / Andrey K. Novikov / ORCID: 0009-0000-9126-0630.

Владимир Александрович Федько / Vladimir A. Fedko / ORCID ID: 0000-0002-3407-7810; eLibrary SPIN-code: 4131-5480.

Мария Владимировна Дулаева / Maria V. Dulaeva / ORCID ID: 0009-0008-1381-3592.

Татьяна Александровна Титова / Tatiana A. Titova / ORCID ID: 0000-0002-5039-6360; eLibrary SPIN-code: 8991-4080.

Анна Михайловна Строганова / Anna M. Stroganova / ORCID ID: 0000-0002-7297-5240; eLibrary SPIN-code: 5295-3338.

Татьяна Сергеевна Лисица / Tatyana S. Lisitsa / ORCID ID: 0000-0002-6212-7627; eLibrary SPIN-code: 2289-4331; Scopus ID: 57195403782.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: 0000-0001-7728-9533; eLibrary SPIN-code: 2483-6309; Scopus ID: 6603662138.

