

© Д.А. Еналдиева¹, П.В. Криворотко¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}, А.П. Соколенко^{1,2},
 Е.К. Жильцова¹, Л.П. Гиголаева¹, Р.В. Донских¹, В.Ф. Семизлазов¹

Эффективность комбинации митомицина и препаратов платины в лечении *BRCA1*-ассоциированного трижды-негативного рака молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Diana A. Enaldieva¹, Petr V. Krivorotko¹, Evgeny N. Imyanitov^{1,2}, Anna P. Sokolenko^{1,2},
 Elena K. Zhiltsova¹, Larisa P. Gigolaeva¹, Roman V. Donskikh¹, Vladimir F. Semiglavov¹

Efficacy of a Combination of Mitomycin and Platinum in the Treatment of *BRCA1*-Associated Triple-Negative Breast Cancer

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Лечение трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) является клинически сложной проблемой из-за специфических клинических и патологических особенностей ТНРМЖ, а также индуцированной резистентности к существующим методам лечения. Понимание этих особенностей ТНРМЖ, в частности ассоциации с мутациями *BRCA1*, способствовало разработке различных терапевтических подходов, например, использованию препаратов антрациклинового ряда, производных платины и т. д. С целью увеличения вероятности достижения полных патоморфологических регрессов (pCR) и тем самым улучшения долгосрочных результатов при лечении пациенток – носительниц мутаций *BRCA1* с первичным местно-распространенным ТНРМЖ на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в настоящее время проводится исследование по применению митомицин-содержащей неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) в комбинации с платиновым агентом.

Цель. Анализ эффективности применения комбинации митомицина и соединений платины в рамках НАХТ у пациенток с первичным местно-распространенным ТНРМЖ, ассоциированным с герминальными вариантами *BRCA1*.

Материалы и методы. В исследование включено 27 больных с диагнозом первичный местно-распространенный *BRCA1*-ассоциированный ТНРМЖ. Пять пациенток получили в НАХТ схему МР (митомицин и цисплатин) с последующим оперативным лечением и адъювантной терапией (АС-Т). Из-за выраженной нефротоксичности цисплатина схема НАХТ была изменена на митомицин и карбоплатин с последующим проведением монокимиотерапии препаратом паклитаксел (MCarb-T). Режим MCarb-T получили 22 пациентки.

Результаты. Частота pCR в группе МР составила 2/5 (40 %). Полную схему НАХТ при удовлетворительных показателях крови получили 3/5 (60 %) пациенток, у 2/5 пациенток системная терапия завершена по медицинским показаниям. У пациенток, получивших в качестве НАХТ схему MCarb-T, частота pCR составила 18/22 (82 %), а

Introduction. The treatment of triple-negative breast cancer (TNBC) poses a significant clinical challenge due to its unique clinical and pathological characteristics, and the fact that it can develop resistance to existing treatment methods. Understanding the characteristics of TNBC, particularly its association with *BRCA1* mutations, has enabled the development of various therapeutic approaches, including the use of anthracycline drugs and platinum derivatives. In order to increase the probability of achieving complete pathomorphological regression (pCR) and thereby improving long-term results in the treatment of patients with primary locally advanced TNBC who carry *BRCA1* mutations, a study on the use of mitomycin-containing neoadjuvant chemotherapy (NACT) in combination with a platinum agent is currently being conducted at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry Health of the Russian Federation.

Aim. To analyze the effectiveness of using a combination of mitomycin and platinum compounds as part of NACT in patients with primary locally advanced TNBC associated with germline variants of *BRCA1*.

Materials and Methods. The study included 27 patients diagnosed with primary locally advanced *BRCA1*-associated TNBC. Five patients underwent NACT involving the MR (mitomycin and cisplatin) regimen, followed by surgery and adjuvant therapy (AC-T). Due to the severe nephrotoxicity associated with cisplatin, the NACT regimen was changed to mitomycin and carboplatin, followed by monochemotherapy with paclitaxel (MCarb-T). 22 patients received the MCarb-T regimen.

Results. The pCR rate in the MP group was 2/5 (40 %). 3/5 (60 %) patients received a complete NACT regimen with satisfactory blood counts. Systemic therapy was finalized for medical reasons in 2/5 patients. In patients who received the MCarb-T regimen as NACT, the pCR rate was 18/22 (82 %), and the pPR rate was 4/22 (18 %) of cases. Thus, the overall

частота pPR — 4/22 (18 %) случаев. Таким образом, суммарная частота pCR при использовании митомycin-содержащих схем НАХТ составила 20/27 (74 %), а pPR — 7/27 (26 %). У всех пациентов вне зависимости от патоморфологического ответа в течение 3-летнего периода наблюдения не было зарегистрированного ни одного случая рецидива или прогрессирования заболевания.

Выводы. Сочетание митомycin и производных платины представляется перспективным подходом системной неоадьювантной терапии при лечении первичного местнораспространенного *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ. Результаты данного исследования заслуживают дальнейшего изучения, учитывая высокую частоту pCR.

Ключевые слова: митомycin; мутация *BRCA1*; трижды-негативный рак молочной железы; препараты платины; полный патоморфологический регресс; неоадьювантная химиотерапия

Для цитирования: Еналдиева Д.А., Криворотко П.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф. Эффективность комбинации митомycin и препаратов платины в лечении *BRCA1* – ассоциированного трижды-негативного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 00-00.-DOI: DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2292

✉ Контакты: Еналдиева Диана Артуровна, dianaenaldieva932@gmail.com

Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой одну из самых сложных и агрессивных форм рака молочной железы (РМЖ). Главная характеристика ТНРМЖ — это отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2neu, что затрудняет применение стандартных методов терапии, таких как гормональная терапия или терапия, направленная на блокировку белка HER2neu [1].

Лечение рецептор-негативных карцином является клинически сложной проблемой из-за специфических клинических и патологических особенностей ТНРМЖ и естественной или индуцированной резистентности к существующим методам лечения. Однако глубокое понимание особенностей ТНРМЖ, в особенности связи с мутациями *BRCA1/2*, привело к разработке различных терапевтических подходов [2], например, использованию препаратов антрациклинового ряда, производных платины или ингибиторов PARP (олапариб и др.).

С целью увеличения вероятности достижения полных патоморфологических регрессов (pCR) и тем самым улучшения долгосрочных результатов при лечении пациенток – носительниц мутаций *BRCA1* с первичным местно-распространенным ТНРМ на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России в настоящее время проводится пилотное нерандомизированное исследование по применению митомycin-содержащей химиотерапии в комбинации с платиновым агентом.

Включение производных платины в схемы комбинированной терапии — это одна из основ-

pCR rate when using mitomycin-containing NACT regimens was 20/27 (74 %), and pPR was 7/27 (26 %). During the 3-year follow-up period, there were no cases of relapse or progression of the disease in any of the patients, regardless of the pathomorphological response.

Conclusion. Combining mitomycin with platinum derivatives appears to be a promising approach to systemic neoadjuvant therapy for primary, locally advanced, *BRCA1*-associated TNBC. Given the high pCR rate, the results of this study deserve further investigation.

Keywords: mitomycin; *BRCA1* mutation; triple-negative breast cancer; platinum agents; complete pathological regression; neoadjuvant chemotherapy

For Citation: Diana A. Enaldieva, Petr V. Krivorotko, Evgeny N. Imyanitov, Anna P. Sokolenko, Elena K. Zhiltsova, Larisa P. Gigolaeva, Roman V. Donskikh, Vladimir F. Semiglaзов. Efficacy of a combination of mitomycin and platinum in the treatment of *BRCA1*-associated triple-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 00-00.-DOI: DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2292

ных терапевтических опций в лечении ТНРМЖ [3]. Механизм действия препаратов платины заключается в их способности образовывать сшивки с пуриновыми основаниями ДНК [4], вызывая ее повреждение и тем самым индуцируя апоптоз в опухолевых клетках. Использование платины приводит к значимой частоте pCR у пациентов с ТНРМЖ [5]. Сходным механизмом действия обладает митомycin С — известный противоопухолевый антибиотик, который используется для химиотерапевтического лечения опухолей различных локализаций, главным образом, новообразований репродуктивной системы, в т. ч. метастатического рака молочной железы [6]. В *in vitro* экспериментах экстремальной чувствительностью к митомycinу С обладают клетки, полученные от больных с редкой генетической патологией — анемией Фанкони (FA). Индуцированная митомycinом С хромосомная нестабильность является патогномоничной для данного состояния и в некоторых случаях используется для лабораторной диагностики FA. Это аутосомно-рецессивное заболевание вызывается биаллельным дефектом одного из двух десятков генов, вовлеченных в гомологичную репарацию ДНК. Практически все известные на сегодня гены, ассоциированные с высоким риском развития злокачественных новообразований молочной железы, принадлежат к группе комплементации анемии Фанкони (*BRCA1/FANCS*, *BRCA2/FANCD1*, *PALB2/FANCN* и др.) [7]. В этой связи использование митомycина С представляется весьма оправданным у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированными карциномами. Как биоредуктивный компаунд, митомycin С имеет определенное преимущество перед дру-

гими цитостатиками: он проявляет высокую активность в условиях гипоксии, характерной для многих опухолей [6].

Предыдущие работы, направленные на оценку эффективности митомицин-содержащих режимов у носителей мутаций *BRCA1/2*, продемонстрировали обнадеживающие результаты. В частности, использование митомицина С в монорежиме оказалось эффективным у больных *BRCA1*-ассоциированным раком яичника (РЯ), которые ранее получали одну или несколько линий платиносодержащей терапии [8]. В 2018 г. были опубликованы результаты клинического испытания комбинации митомицина С и цисплатина у носительниц мутаций *BRCA1/2* в качестве неоадьювантной химиотерапии РЯ [9]. В этом исследовании полный патоморфологический регресс опухолевых очагов как в яичнике, так и в сальнике был достигнут в 17 % случаев. Эффективность данной схемы была продемонстрирована и при рецидивах РЯ, в т. ч. платинорезистентных [10].

Монотерапия митомицином С используется при лечении распространенного РМЖ [11]. В первоначальных клинических испытаниях использовался ежедневный график введения, что приводило к тяжелой и длительной миелосупрессии и неадекватной оценке противоопухолевого ответа митомицина С. В начале 1970-х гг. была разработана прерывистая схема введения высоких доз: 20 мг/м² митомицина С внутривенно каждые 6–8 нед., где частота объективных ответов составляла 35 %.

Несмотря на значительную эффективность митомицина у пациентов с метастатическим РМЖ, в научной литературе отсутствуют сведения о его применении в неоадьювантной терапии у больных с ранними или местно-распространенными формами РМЖ, а также у пациентов с РМЖ, являющимися носителями патогенных мутаций *BRCA1/2*. Цель данной работы — анализ эффективности применения комбинации митомицина и соединений платины в рамках неоадьювантной терапии у пациентов с первичным местно-распространенным ТНРМЖ, ассоциированным с мутациями *BRCA1*.

Материалы и методы

С 2021 г. на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится клиническое исследование «Применение комбинации митомицина и соединений платины в рамках неоадьювантной терапии у пациентов с первичным местно-распространенным трижды негативным раком молочной железы, ассоциированным с мутацией *BRCA*». Критериями

включения в исследование являются: 1) гистологически верифицированный первичный местно-распространенный (T0-4N0-3M0) ТНРМЖ; 2) наличие патогенной герминальной мутации *BRCA*. На сегодня в исследование включено 27 пациенток. Пациенты получают неоадьювантную терапию (НАХТ) митомицином (10 мг/м²) в комбинации с платиновым агентом (цисплатин или карбоплатин АUC2). Пять пациенток получили в неоадьювантном режиме 4 курса полихимиотерапии по схеме митомицин и цисплатин (далее схема МР) с интервалом в 28 дней с последующей оценкой эффекта на проводимое лечение и решением вопроса о дальнейшем оперативном лечении. В адьювантном режиме проводилось 4 курса полихимиотерапии по схеме АС (доксорубин и циклофосфамид) с интервалом в 21 день с последующим переходом на еженедельное введение паклитаксела с интервалом в 7 дней (12 введений). Однако ввиду выраженных побочных эффектов цисплатина платиновый агент был заменен на карбоплатин (АUC2). Дальнейшее исследование (n = 22) было продолжено с применением карбоплатина (схема МCarb-T): 4 цикла НАХТ митомицином в комбинации с карбоплатином АUC2 с интервалом в 28 дней с последующей оценкой эффекта и переходом на еженедельное введение паклитаксела (80 мг/м²) (12 введений). Адьювантная системная терапия назначалась согласно клиническим рекомендациям в зависимости от патоморфологического ответа опухолевого очага на системную неоадьювантную терапию.

Оценка эффективности НАХТ проводилась на основании следующих критериев: динамика размера опухолевого очага, клинический эффект, при котором как благоприятный исход рассценивался полный клинической регресс опухоли, степень лечебного патоморфоза по классификации I.D. Miller и S. Payne (далее — Miller – Payne), возникновение рецидива/прогрессирование заболевания. Клинико-рентгенологический контроль осуществлялся при помощи ультразвуковой (УЗИ), маммографической (ММГ) и метаболической (маммолимфосцинтиграфия) визуализации опухолевой ткани (рис. 1). Оценка клинического эффекта проводилась после 2 и 4 цикла НАХТ по схеме МР/МCarb (УЗИ, ММГ, маммолимфосцинтиграфия), а также после 6 (УЗИ, ММГ) и 12 (УЗИ, ММГ, маммолимфосцинтиграфия) введения паклитаксела. Перед проведением системной терапии всем пациентам устанавливалась рентгеноконтрастная метка, которая в процессе оперативного лечения удалялась. Для контроля установки метки в предполагаемом опухолевом ложе проводилось сканирование с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) (рис. 2).

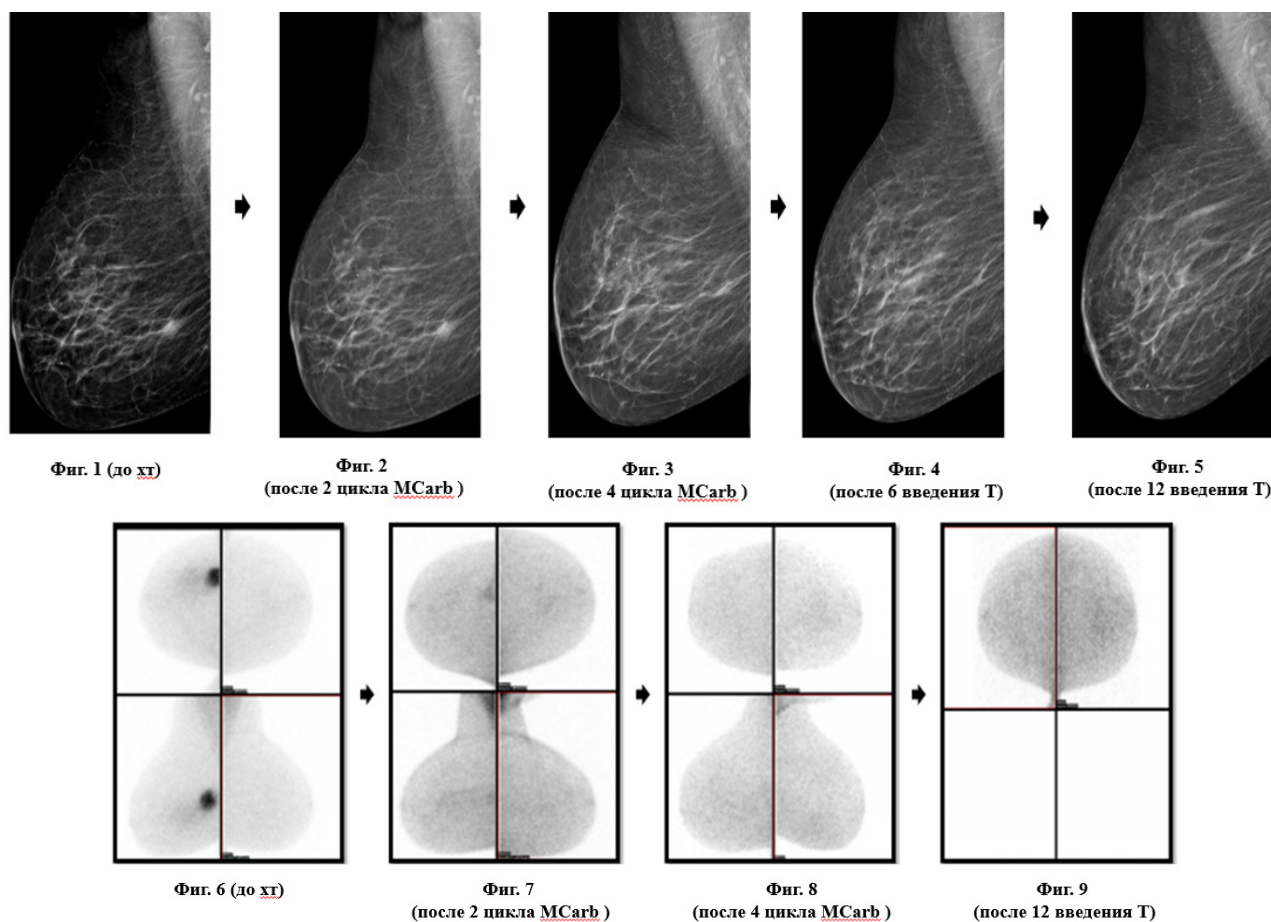


Рис. 1. Клинические примеры. Маммографический регресс опухоли молочной железы после НАПХТ (Фиг. 1–5); Метаболический регресс опухоли (Фиг. 6–9)
Fig. 1. Clinical examples. Mammographic regression of breast tumor after NAPHT (Fig. 1–5); Metabolic regression of tumor (Fig. 6–9)

Медиана наблюдения составила 36 мес.

Доступные для молекулярного анализа опухолевые ткани (13 первичных хемонаивных и 5 постоперационных резидуальных опухолевых образцов) были подвергнуты таргетному секвенированию для анализа статуса второго аллеля *BRCA1* как описано в [12].

Результаты

Клинические характеристики пациенток, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2. Поражение регионарных лимфатических узлов зарегистрировано у 12 (44 %) больных.

В группе пациентов, которые получили НАПХТ по схеме МР (n = 5), полный патоморфологический ответ (pCR) наблюдался у 2 (40 %) больных (табл. 2). Частичный патоморфологический регресс (pPR) зарегистрирован в 3 (60 %) случаях. Полную схему системной терапии при удовлетворительных клинических и биохимических показателях крови получили 3/5 (60 %) пациентов, у 2/5 пациентов системная терапия завершена по медицинским показаниям. Профиль токсичности режима МР, согласно критериям токсичности NCICTAEv5.0, включал

рвоту III степени (4/5), гематологические нежелательные явления (анемия, лейкопения, гиперкреатинемия), острую почечную недостаточность 3 стадии (2/5) (согласно критериям KDIGO), что послужило поводом для отмены системной терапии. У всех пациентов данной группы вне зависимости от патоморфологического ответа в течение 3-летнего периода наблюдения не было зарегистрированного ни одного случая рецидива или прогрессирования заболевания.

Учитывая выраженную нефротоксичность цисплатина, платиновый агент был заменен на карбоплатин. В группе пациентов, получивших НАПХТ по схеме MCarb-T (n = 22), частота pCR составила 18 (82 %) pCR (табл. 2). Частичный патоморфологический регресс (pPR) наблюдался в 4 (18 %) случаях. Наиболее выраженный клинико-рентгенологический регресс основного опухолевого очага отмечался после проведения второго цикла митомицина и карбоплатина.

Профиль токсичности режима MCarb-T, согласно критериям токсичности NCICTAEv5.0, содержащего митомицин и карбоплатин, включал тошноту I степени, гематологические нежелательные явления (анемия I степени, лейкопения I степени, тромбоцитопения II степени (табл. 2).

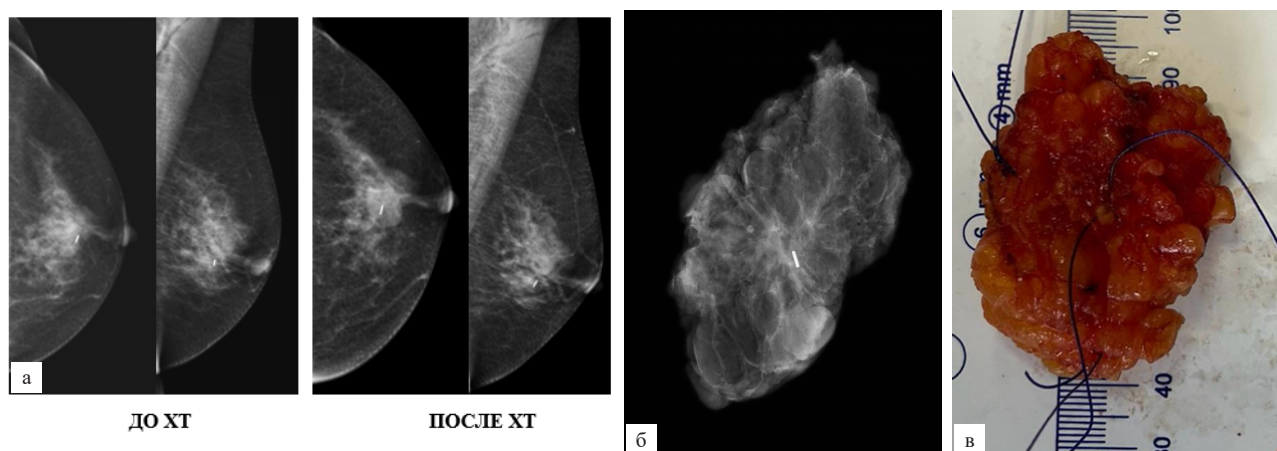


Рис. 2. Маммографическая визуализация опухолевого очага с рентгенконтрастной меткой (а), макропрепарат удаленного сектора молочной железы (б), сканирование сектора с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) (в)
Fig. 2. Mammographic visualization of a tumor lesion with a radiopaque marker (a), macroscopic preparation of a removed sector of the mammary gland (б), scanning of a sector using digital two-position sectography (Faxitron PathVision) (в)

Таблица 1. Клинические и патоморфологические характеристики пациентов (n = 27), получающих митомин-содержащую системную терапию

Характеристика	Количество пациентов (%)
Размер опухоли (Т)	
T1	1 (3,7)
T2	23 (85,2)
T3	2 (7,4)
T4	1 (3,7)
Наличие регионарных метастазов (N)	
N0	15 (55,6)
N1	7 (25,9)
N2	3 (11,1)
N3	2 (7,4)
Стадия	
IA	1 (3,7)
IIA	13 (48,2)
IIB	7 (26,0)
IIIA	3 (11,1)
IIIB	1 (3,7)
IIIC	2 (7,4)
Степень злокачественности (G)	
G1	-
G2	5 (18,5)
G3	22 (81,5)
Оперативное вмешательство	
Мастэктомия	22 (81,5)
Органосохраняющая операция	5 (18,5)
Реконструктивная операция	11 (40,7)
Риск-редуцирующая мастэктомия	20 (74,0)

Table 1. Clinical and pathomorphological characteristics of patients (n = 27) receiving mitomycin-containing systemic therapy

Characteristic	Number of patients (%)
Tumor size (T)	
T1	1 (3.7)
T2	23 (85.2)
T3	2 (7.4)
T4	1 (3.7)
Presence of regional metastases (N)	
N0	15 (55.6)
N1	7 (25.9)
N2	3 (11.1)
N3	2 (7.4)
Stage	
IA	1 (3.7)
IIA	13 (48.2)
IIB	7 (26.0)
IIIA	3 (11.1)
IIIB	1 (3.7)
IIIC	2 (7.4)
Malignancy grade (G)	
G1	-
G2	5 (18.5)
G3	22 (81.5)
Surgery	
Mastectomy	22 (81.5)
Breast conserving surgery	5 (18.5)
Reconstructive surgery	11 (40.7)
Risk-reducing mastectomy	20 (74.0)

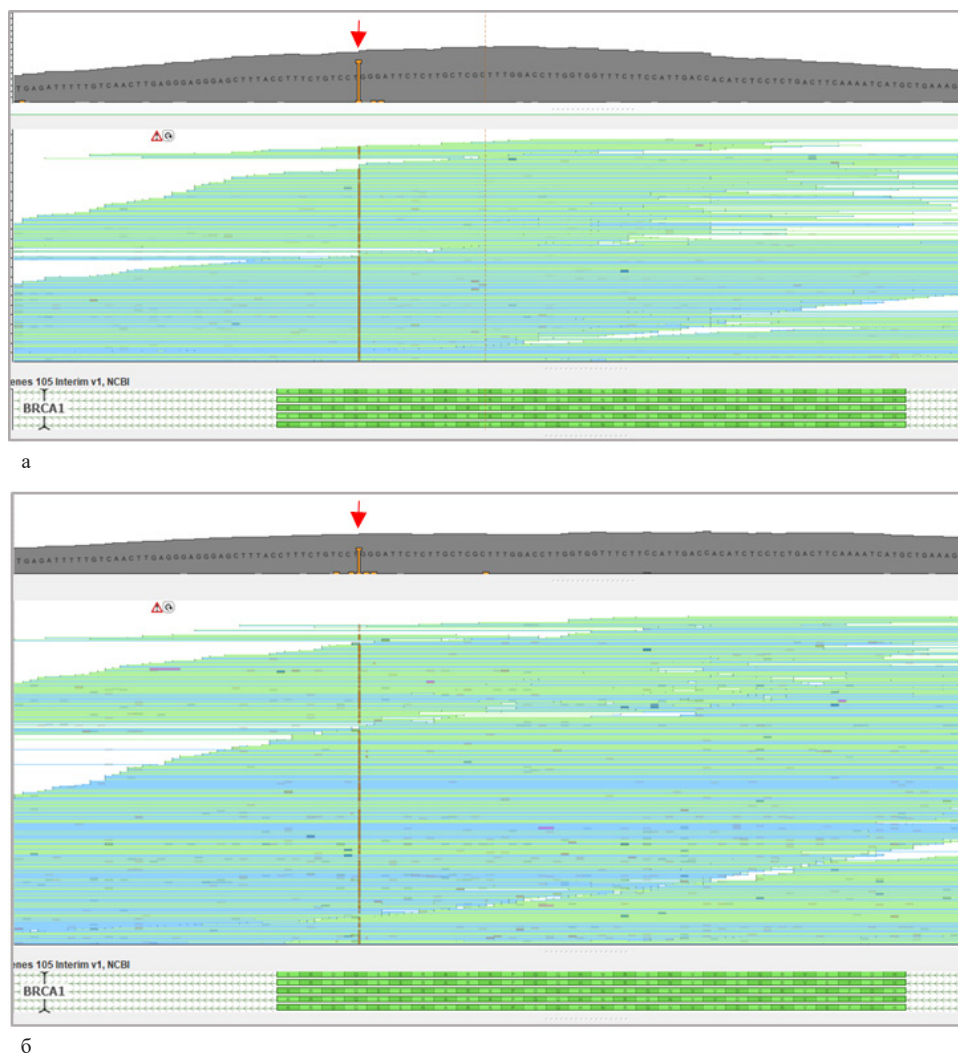


Рис. 3. Молекулярный анализ гена *BRCA1* в опухолевой ткани до начала НАПХТ (а) и в остаточной опухоли у пациентки с pPR (б). Стрелкой обозначен локус мутации *BRCA1* 5382insC: наблюдается феномен потери гетерозиготности (LOH), свидетельствующий об утрате интактной копии гена. В образце опухоли после НАПХТ сохраняется LOH и нет вторичных соматических мутаций *BRCA1*, восстанавливающих рамку считывания

Fig. 3. Molecular analysis of the *BRCA1* gene in tumor tissue before NAPCT (a) and in the residual tumor in a patient with pPR (б). The arrow indicates the locus of the *BRCA1* 5382insC mutation: the phenomenon of loss of heterozygosity (LOH) is observed, indicating the loss of an intact copy of the gene. In the tumor sample after NAPCT, LOH is preserved and there are no secondary somatic *BRCA1* mutations that restore the reading frame

При использовании режима MCarb-T не было зарегистрировано ни одного случая какого-либо изменения (клинического или лабораторного) со стороны мочевыделительной системы.

Таким образом, общее количество pCR при митомидин-содержащих схемах системной терапии составило 20 (74 %), а pPR — 7 (26 %) соответственно. Клинико-рентгенологический регресс основного опухолевого очага, а также конверсия статуса ЛУ с N (+) в N (-) зарегистрирована у 10/12 (83 %) больных.

В 13 первичных карциномах пациенток, которые были подвергнуты таргетному секвенированию, обнаружена потеря гетерозиготности (утрата интактной копии гена) в локусе *BRCA1* (рис. 3). В резидуальных тканях пациенток, которые не достигли pCR, соматические мутации *BRCA1*, восстанавливающие рамку считывания

и обуславливающие вторичную резистентность, обнаружены не были.

Учитывая наличие герминальной мутации *BRCA1*, у большинства пациенток была выполнена мастэктомия с или без реконструкции удаленной молочной железы эндопротезом с больной стороны (22 (82 %)), а также проведена риск-редуцирующая мастэктомия с или без реконструкции удаленной молочной железы эндопротезом (20 (74 %)). Органосохраняющая операция выполнена 5 (18 %) пациенткам (табл. 2). Пациентам с частичным патоморфологическим регрессом в адъювантном режиме был назначен ингибитор PARP олапариб. Пациенты с pCR находятся под динамическим наблюдением. Лучевая терапия назначалась больным согласно клиническим рекомендациям.

Таблица 2. Клинические и патоморфологические результаты митоминин-содержащей системной терапии

№	Мутация <i>BRCA1</i>	cTNM	Гистологическая характеристика опухолевой ткани	Схема системной терапии	RECIST	Объем оперативного лечения	Патоморфологический регресс	Токсичность
1	C61G	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 75 %	MP	PR	Органосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 2, RCB класс II, RCB индекс 1.772, урT1bN0	тошнота — I анемия — I
2	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MP	PR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — I анемия — IV лейкопения — III тромбоцитопения — IV
3	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MP	PR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	RCB класс II, RCB индекс 2.399, урT1bN1a	тошнота — II рвота — I анемия — IV лейкопения — III тромбоцитопения — IV острая почечная недостаточность — IV
4	R1751X	T2N3M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MP	PR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — II анемия — II лейкопения — II
5	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 50 %	MP	PR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 2, RCB класс II, RCB индекс 2.024, урT1aN0	тошнота — II рвота — II анемия — II лейкопения — III тромбоцитопения — II острая почечная недостаточность — III
6	5382insC	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 15 %	MCarb-T	PR	Органосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 3, RCB класс II, RCB индекс 1.606, урT1cN0	тошнота — I анемия — II лейкопения — II тромбоцитопения — II
7	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Органосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — I анемия — IV лейкопения — III тромбоцитопения — III
8	5382insC	T2N3M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller-Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — I
9	C61G	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, урT0N0	тошнота — I анемия — II

№	Мутация <i>BRCA1</i>	cTNM	Гистологическая характеристика опухолевой ткани	Схема системной терапии	RECIST	Объем оперативного лечения	Патоморфологический регресс	Токсичность
10	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 50 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I
11	5382insC	T2N2M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	PR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — II
12	4153delA	T3N2M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I
13	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 5, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I
14	C61G	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 55 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I
15	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I
16	C61G	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I
17	4153delA	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	CR	Органосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I тромбоцитопения — II полинейропатия — I
18	185delAG	T4N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	PR	Радикальная мастэктомия с аксиллярной лимфодиссекцией	Miller – Payne 3, RCB класс II, RCB индекс 2.385	тошнота — I анемия — I
19	5382insC	T1N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	тошнота — I анемия — I

№	Мутация <i>BRCA1</i>	cTNM	Гистологическая характеристика опухолевой ткани	Схема системной терапии	RECIST	Объем оперативного лечения	Пагорморфологический регресс	Токсичность
20	5382insC	T3N2M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MCarb-T	PR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 4, RCB класс I, RCB индекс 1.031	тошнота — I анемия — I тромбоцитопения — II
21	185delAG	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Органоосохраняющая операция молочной железы с БСЛУ	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I тромбоцитопения — II
22	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I
23	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I тромбоцитопения — II
24	G1706E	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 35 %	MCarb-T	PR	Мастэктомия с БСЛУ, риск-редуцирующая мастэктомия контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 4, RCB класс I, RCB индекс 0.801	тошнота — I анемия — I
25	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I
26	185delAG	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	CR	Мастэктомия с БСЛУ	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I
27	5382insC	T2N1M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MCarb-T	CR	Подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с БСЛУ, риск-редуцирующая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом контрлатеральной молочной железы	Miller – Payne 5, pCR, уpT0N0	тошнота — I анемия — I

Примечание: БСЛУ — биопсия сигнальных лимфатических узлов, RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) — критерии оценки ответа солидных опухолей: PR — частичный ответ; CR — полный ответ; SD — стабилизация, pCR — полный пагорморфологический регресс, MP (схема митоминин-карбоплатин, паклитаксел).

Table 2. Clinical and pathomorphological results of mitomycin-containing systemic therapy

№	<i>BRCA1</i> mutation	cTNM	Histological characteristics of tumor tissue	Systemic therapy regimen	RECIST	Scope of surgical treatment	Pathomorphological regression	Toxicity
1	C61G	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 75 %	MP	PR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller – Payne 2, RCB class II, RCB index 1.772, ypT1bN0	nausea — I anemia — I
2	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MP	PR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — IV leukopenia — III thrombocytopenia — IV
3	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MP	PR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	RCB class II, RCB index 2.399, ypT1bN1a	nausea — II vomiting — I anemia — IV leukopenia — III thrombocytopenia — IV acute renal failure — IV
4	R1751X	T2N3M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MP	PR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — II anemia — II leukopenia — II
5	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 50 %	MP	PR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller – Payne 2, RCB class II, RCB index 2.024, ypT1aN0	nausea — II vomiting — II anemia — II leukopenia — III thrombocytopenia — II acute renal failure — III
6	5382insC	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 15 %	MCarb-T	PR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller – Payne 3, RCB class II, RCB index 1.606, ypT1cN0	nausea — I anemia — II leukopenia — II thrombocytopenia — II
7	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — IV leukopenia — III thrombocytopenia — III
8	5382insC	T2N3M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I
9	C61G	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — II
10	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 50 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller – Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I

№	<i>BRCA1</i> mutation	cTNM	Histological characteristics of tumor tissue	Systemic therapy regimen	RECIST	Scope of surgical treatment	Pathomorphological regression	Toxicity
11	5382insC	T2N2M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	PR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — II
12	4153delA	T3N2M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I
13	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 5, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast железы	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
14	C61G	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 55 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
15	5382insC	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
16	C61G	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
17	4153delA	T2N1M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	CR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I thrombocytopenia — II polynuropathy — I
18	185delAG	T4N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	PR	Radical mastectomy with axillary lymph node dissection	Miller — Payne 3, RCB class II, RCB index 2.385	nausea — I anemia — I
19	5382insC	T1N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
20	5382insC	T3N2M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MCarb-T	PR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 4, RCB class I, RCB index 1.031	nausea — I anemia — I thrombocytopenia — II
21	185delAG	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 80 %	MCarb-T	CR	Breast conserving surgery with SLNB	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I thrombocytopenia — II

№	<i>BRC41</i> mutation	cTNM	Histological characteristics of tumor tissue	Systemic therapy regimen	RECIST	Scope of surgical treatment	Pathomorphological regression	Toxicity
22	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
23	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 90 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I thrombocytopenia — II
24	G1706E	T2N0M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 35 %	MCarb-T	PR	Mastectomy with SLNB, risk-reducing mastectomy of the contralateral breast	Miller — Payne 4, RCB class I, RCB index 0.801	nausea — I anemia — I
25	5382insC	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 85 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
26	185delAG	T2N0M0	NST G3, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 95 %	MCarb-T	CR	Mastectomy with SLNB	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I
27	5382insC	T2N1M0	NST G2, ER — 0, PR — 0, HER2neu 1+, Ki67 — 70 %	MCarb-T	CR	Subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis with SLNB, risk-reducing subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction with an endoprosthesis of the contralateral breast	Miller — Payne 5, pCR, ypT0N0	nausea — I anemia — I

Note: SLNB — sentinel lymph node biopsy, RECIST — Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PR — partial response; CR — complete response; SD — stabilization, pCR — complete pathomorphological regression, MR — mitomycin-cisplatin regimen, MCarb-T — mitomycin-carboplatin regimen, paclitaxel.

Обсуждение

В настоящей работе представлены результаты анализа эффективности митомидин-содержащих схем неоадьювантной системной терапии местно-распространенного трижды-негативного *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Данное исследование основано на убедительных результатах применения этого препарата у пациенток с наследственным раком яичника [9–10, 12]. Следует принимать во внимание, что внедрение новых схем НАХТ для РМЖ является более трудной задачей, по сравнению с РЯ, т. к. даже стандартные варианты НАХТ позволяют, в некоторых случаях, достигнуть полного морфологического ответа опухоли почти у половины пациенток с *BRCA1*-ассоциированным трижды-негативным РМЖ [13]. Соответственно, вновь предлагаемые подходы имеют шансы на клиническое внедрение только при условии, что они отличаются исключительно высокой частотой pCR. В настоящем исследовании частота pCR при использовании комбинации митомидина С и производных платины достигла 74 %, что позволяет рассматривать этот режим перспективной альтернативой стандартной системной химиотерапии у носителей мутаций *BRCA1*.

Основным побочным эффектом митомидина С является угнетение костного мозга: лейкоцитопения и тромбоцитопения IV степени (по критериям CTCAE 5.0v), возникающие через 4 нед. с восстановлением примерно через 8–10 нед. после последней введенной дозы препарата. В данном исследовании схема терапии, включающая митомидин и цисплатин, оказалась сопряжена с выраженным и потенциально угрожающим жизни побочным эффектом, таким как острое повреждение почечной ткани (согласно критериям KDIGO). Эти осложнения затрудняют проведение системной терапии в установленные сроки (раз в 28 дней). Переход на другой платиновый препарат — карбоплатин — значительно улучшил возможность проведения системной терапии в установленные сроки, благодаря меньшему числу побочных эффектов. Стоит отметить, что при совместном применении митомидина и карбоплатина не было отмечено нарушения со стороны уровня креатинина или мочевины и не было зарегистрировано ни одного случая повреждения почечной ткани.

Тем не менее, несмотря на положительные результаты, риск тромбоцитопении (II–IV степени) наблюдался у 6 из 22 пациентов (27 %), получивших MCarb-T. Переливание тромбоцитарной массы потребовалось 2 из 6 пациентов, у которых развилась тромбоцитопения IV степени в сочетании с петехиальной сыпью. Необходимо иметь в виду, что при использовании митомидина

на С в схемах системной терапии в сочетании с платиновым агентом развитие гематологической токсичности практически неизбежно (по критериям CTCAE 5.0v). Гематологическая токсичность возникает примерно через 4 нед. после проведения системной терапии; функция костного мозга восстанавливается примерно через 8–10 нед. после последней введенной дозы препарата. В данном клиническом испытании более выраженная гематологическая токсичность была зарегистрирована у пациенток, которые получали митомидин и цисплатин. В то же время гематологическая токсичность при использовании митомидина и карбоплатина не превышала II степень. В целом профиль токсичности режима MCarb-T был более благоприятным: тошнота не превышала I степени, рвоты не отмечалось ни у одной пациентки. Алоpecia, являющаяся наиболее негативным психологическим триггером для женщин, страдающих от РМЖ, не была зарегистрирована ни у одной из пациенток, получавших терапию с митомидином и платиной, однако при начале монотерапии паклитакселем проявилась у всех пациентов.

Заключение

В настоящее время набор пациенток в клиническое испытание продолжается. Сочетание митомидина и производных платины представляется перспективным подходом системной неоадьювантной терапии для лечения первичного местно-распространенного *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ. Результаты данного исследования заслуживают дальнейшего изучения, учитывая высокую частоту pCR.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования № 28/294 от 21.10.2021 одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The present study protocol (No. 28/294) dated 21/10/2021 has been approved by the local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-75-30015).

Funding

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 21-75-30015).

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 contributed substantially to the conception of the work, the acquisition and analysis of data, and the drafting, editing and revision of the work.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Karim A.M., Eun Kwon J., Ali T., et al. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem Pharmacol.* 2023; 212: 115545.-DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115545.
- Won K.A., Spruck C. Triplenegative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol.* 2020; 57(6): 1245-1261.-DOI: 10.3892/ijo.2020.5135.
- Byrski T., Huzarski T., Dent R., et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115(2): 359-363.-DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9.
- Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3): 375-379.-DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019.
- Byrski T., Huzarski T., Dent R., et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115(2): 359-363.-DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9.
- Kahmann L., Beyer U., Mehlhorn G., et al. Mitomycin C in patients with gynecological malignancies. *Oncology.* 2010; 33(10): 547-557.-DOI: 10.1159/000319742.
- Francies F.Z., Wainwright R., Poole J., et al. Diagnosis of Fanconi Anaemia by ionising radiation- or mitomycin C-induced micronuclei. *DNA Repair (Amst).* 2018; 61: 17-24.-DOI: 10.1016/j.dnarep.2017.11.001.
- Moiseyenko V.M., Chubenko V.A., Moiseyenko F.V., et al. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pre-treated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation. *Med Oncol.* 2014; 31(10): 199.-DOI: 10.1007/s12032-014-0199-x.
- Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Ivantsov A.O., et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with cisplatin plus mitomycin C in BRCA1-mutated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018; 28(8): 1498-1506.-DOI: 10.1097/IGC.0000000000001352.
- Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kondratiev S.V., et al. Mitomycin C plus cisplatin for systemic treatment of recurrent BRCA1-associated ovarian cancer. *Invest New Drugs.* 2020; 38(6): 1872-1878.-DOI: 10.1007/s10637-020-00965-8.
- Legha S.S. A review of mitomycin regimens in advanced breast cancer therapy. *Clin Ther.* 1985; 7(3): 286-307.
- Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88(3): 439-450.-DOI: 10.1007/s00280-021-04301-6.
- Myers S.P., Sevilimedu V., Barrio A.V., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers. *NPJ Breast Cancer.* 2024; 10(1): 63.-DOI: 10.1038/s41523-024-00674-y.

Поступила в редакцию / Received / 03.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Диана Артуровна Еналдиева / Diana A. Enaldieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>.

Лариса Павловна Гиголаева / Larisa P. Gigolaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>.

Роман Владимирович Донских / Roman V. Donskikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

