DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2280

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 3
УДК 618.19-006.6
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2280

© Я.А. Жуликов[1], Е.И. Коваленко[1], К.Р. Гаджиева[1,2], А.М. Строганова[1], М.В. Хорошилов[1], Е.В. Евдокимова[1], А.К. Новиков[2], А.В. Петровский[1], Д.А. Денчик[1], И.С. Стилиди[1], В.Н. Шолохов[1], Э.В. Янгирова[1], Е.В. Артамонова[1,2,3]

Эффективность антрациклин- и таксансодержащей неоадъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном *BRCAmut* раке молочной железы

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[3]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

© Yaroslav A. Zhulikov[1], Elena I. Kovalenko[1], Kizler R. Gadzhieva[1,2], Anna M. Stroganova[1], Maxim V. Khoroshilov[1], Ekaterina V. Evdokimova[1], Andrey K. Novikov[2], Alexander V. Petrovsky[1], Danila A. Denchik[1], Ivan S. Stilidi[1], Vladimir N. Sholokhov[1], Elina V. Yangirova[1], Elena V. Artamonova[1,2,3]

The Efficacy of Anthracycline- and Taxane-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal HER2-Negative BRCAmut Breast Cancer

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation
[3]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, the Russian Federation

Введение. Герминальные мутации в генах *BRCA1/2* встречаются у 5–10 % пациентов с люминальным HER2-негативным раком молочной железы (РМЖ), что ассоциировано с более агрессивным течением и сниженной чувствительностью к гормонотерапии +/- CDKi. Данных об эффективности неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) в этой популяции мало, что и стало целью данного исследования.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование включались все пациенты с люминальным (ER > 10 %, ≥ 4 баллов по Allred) HER2-негативным РМЖ II–III стадии с наличием герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* 4 или 5 класса патогенности, получившие антрациклин- и таксансодержащую НАХТ с сентября 2017 по декабрь 2023 гг. Анализировались показатели частоты полного патологического ответа (pCR), предикторы его достижения, а также показатели безрецидивной и общей выживаемости.

Результаты. В исследование включена 31 пациентка, из них 14 (45,2 %) имели мутацию в гене *BRCA1*, 16 (51,6 %) — *BRCA2*, у одной пациентки (3,2 %) выявлены обе мутации. Средний возраст составил 40,5 лет (27–58), 29 пациенток (93,5 %) были в пременопаузе. Большинство имели местнораспространенную стадию — 23 (74,2 %), cT4 — 18 (58 %), N+ — 26 (83,9 %). В 27 (87,1 %) случаях наблюдалась экспрессия ER ≥ 50 % (6–8 баллов по Allred), у 20 (64,5 %) экспрессия PR ≥ 20 % (4–8 баллов по Allred). Подтип опухоли определен как люминальный B и A в 29 (93,5 %) и 2 (6,5 %) случаях соответственно. Медиана ki67 составила 49,6 % (17–85). Большинство име-

Introduction. Germline BRCA1/2 mutations are present in 5–10% of patients with luminal, HER2-negative breast cancer (BC) and are associated with a more aggressive form of the disease and reduced sensitivity to hormone therapy ± CDKi. This study was initiated due to the limited data available on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in this population.

Materials and methods. This retrospective study included all patients with luminal (ER > 10%, ≥ 4 Allred score), HER2-negative, stage II–III BC with class 4 or 5 pathogenicity germline BRCA1/2 mutations who received anthracycline- and taxane-containing NACT between September 2017 and December 2023. The study analyzed the pathological complete response (pCR) rate and the predictors of achieving a pCR, as well as the indicators of disease-free and overall survival (OS).

Results. A total of 31 patients were included in the study. Among them, 14 (45.2 %) had a *BRCA1* mutation (mut), 16 (51.6 %) had a *BRCA2mut*, and one patient (3.2 %) had both mutations. The mean age was 40.5 years (range: 27–58), and 29 patients (93.5 %) were premenopausal. Most patients had locally advanced disease — 23 (74.2 %), with cT4 in 18 (58 %) cases and lymph node involvement (N+) in 26 (83.9 %) cases. Estrogen receptor (ER) expression ≥ 50 % (6–8 Allred score) was observed in 27 (87.1 %) cases, and progesterone receptor (PR) expression ≥ 20 % (4–8 Allred score) was found in 20 (64.5 %) cases. The tumor subtype was classified as luminal B and A in 29 (93.5 %) and 2 (6.5 %) cases retrospectively. The

ли опухоль G2 — 23 (74,2 %), G3 — 8 (25,8 %). Частота pCR в общей когорте составила 45,2 % (14/31), в подгруппе мутаций *BRCA1* — 64,3 % (n = 9/14) и 31,3 % (n = 5/16) при *BRCA2* (p = 0,07). Трехлетняя безрецидивная выживаемость (iDFS) составила 83,3 %, а общая выживаемость (OS) — 94,4 %.

Выводы. Таким образом, данное исследование подтверждает высокую чувствительность *BRCA*-ассоциированного люминального HER2-негативного РМЖ к НАХТ, особенно в подгруппе *BRCA1*.

Ключевые слова: люминальный рак молочной железы; *BRCA*; неоадъювантная химиотерапия

Для цитирования: Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Гаджиева К.Р., Строганова А.М., Хорошилов М.В., Евдокимова Е.В., Новиков А.К., Петровский А.В., Денчик Д.А., Стилиди И.С., Шолохов В.Н., Янгирова Э.В., Артамонова Е.В. Эффективность антрациклин- и таксансодержащей неоадъювантной химиотерапии при люминальном HER2-негативном *BRCAmut* раке молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(3): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2280

median of ki67 was 49,6 % (17–85). Most patients had a tumor grade of G2 (n = 23; 74.2 %), while 8 (25.8 %) had G3 tumors. The overall pCR rate was 45.2 % (14/31), with 64.3 % (9/14) in the *BRCA1* mutation subgroup and 31.3 % (5/16) in the *BRCA2* subgroup (p = 0.07). The 3-year invasive disease-free survival (iDFS) was 83.3 %, and the 3-year OS was 94.4 %.

Conclusion. Thus, this study confirms the high sensitivity of *BRCAmut* luminal HER2-negative BC to neoadjuvant chemotherapy, especially in the BRCA1 subgroup.

Keywords: luminal breast cancer; *BRCA*; neoadjuvant chemotherapy

For Citation: Yaroslav A. Zhulikov, Elena I. Kovalenko, Kizler R. Gadzhieva, Anna M. Stroganova, Maxim V. Khoroshilov, Ekaterina V. Evdokimova, Andrey K. Novikov, Alexander V. Petrovsky, Danila A. Denchik, Ivan S. Stilidi, Vladimir N. Sholokhov, Elina V. Yangirova, Elena V. Artamonova. The efficacy of anthracycline- and taxane-containing neoadjuvant chemotherapy in luminal HER2-negative BRCAmut breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2280

✉ Контакты: Жуликов Ярослав Андреевич, yarikzhulikov@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространённым онкологическим заболеванием среди женщин и занимает первое место в структуре смертности от злокачественных опухолей в мире [1]. Люминальный HER2-негативный (ER+HER2- РМЖ) подтип составляет 65 % всех случаев РМЖ и отличается экспрессией гормональных рецепторов и отсутствием амплификации HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2), что определяет его биологию и подходы к лечению [2–4]. Данный подтип характеризуется выраженной гетерогенностью, экспрессионный анализ PAM50 позволяет выделить следующие внутренние подтипы: люминальный А — 49 %, люминальный В — 36 %, HER2-E с высокой экспрессией генов, активирующих HER2-сигнальные пути, и низкой экспрессией эстроген-зависимых сигнальных путей — 10,5 % и базальноподобный подтип с низкой чувствительностью к гормонотерапии и агрессивной биологией — 4 % [5, 6].

Герминальные мутации в генах *BRCA1/2 (Breast Cancer Genes 1/2)* встречаются в 2–8 % случаев ER+HER2- РМЖ, что связано с неблагоприятным прогнозом и низкой эффективностью гормонотерапии [7–9]. Положительная экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) наиболее характерна для *BRCA2*-ассоциированного РМЖ, 70 % всех случаев, связанных с данной мутацией, относятся к ER+HER2- подтипу [10]. Пациентки с *BRCA*-ассоциированным РМЖ в 3 раза чаще попадают в группу высокого риска, по данным геномного теста Oncotype DX, десятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при наличии мутации *BRCA1/2 (BRCA mut)* достоверно хуже, чем при её отсутствии (*BRCAwt*), и составляет 80,4 против 92,6 % [11, 12]. Крупный ретроспективный анализ показал, что назначение адъювантной химиотерапии в подгруппе с герминальной мутацией *BRCA2* ассоциировано с достоверным улучшением БРВ (ОР = 0,35, 95 % ДИ 0,16–0,80, p = 0,01) [10]. Наличие мутации в гене *BRCA2* было связано с ухудшением безрецидивной выживаемости в группе пациентов, не получавших адъювантную химиотерапию, и не влияло на прогноз в группе, получивших химиотерапию (ОР = 1,21; 95 % ДИ = 0,74–2,00, p = 0,5), что демонстрирует потенциальную эффективность химиотерапии у этих пациентов [13].

Результаты неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) у данной категории пациентов остаются малоизученными, а оптимальный режим лечения до настоящего времени не определен. В подгрупповом анализе исследования GeparOcto было продемонстрировано, что наличие мутаций *BRCA1/2* у пациенток с ER+HER2- РМЖ было ассоциировано с более высокой частотой полного патоморфологического ответа (pCR) — 31,8 % против 11,9 % при *BRCAwt* (p = 0,02), однако отдельно данные по *gBRCA2mut* не приводились [14]. В другом ретроспективном исследовании оценена частота pCR при ER+HER2- РМЖ после стандартной антрациклин и таксансодержащей химиотерапии в зависимости от *BRCA*-статуса, в анализ включено 59 пациентов с *gBRCA*-мутацией, из которых 86 % имели высокую экспрессию ER > 20 %, частота pCR составила 17 % в группе *gBRCAmut* против 7 % в общей популяции (p = 0,01). Достоверным предиктором достижения pCR в группе с *BRCAmut* стало носительство мутации в гене *gBRCA1* — частота pCR 38 % против 5 % при наличии мутации в гене *gBRCA2* и 7 % в группе *gBRCAwt* [15]. Более высокая частота pCR при *gBRCA1*-ассоциированном раке в данном иссле-

довании может быть связана с более высокой частотой пациентов с низкой экспрессией ER — 33 % против 3 % при *gBRCA2* [16]. В исследовании INFORM II фазы оценивалась деэскалация НАХТ при *gBRCA*-мутации. Сравнивались монотерапия цисплатином (75 мг/м^2 каждые 3 нед., 4 курса) и схема АС (доксорубицин 60 мг/м^2 и циклофосфамид 600 мг/м^2, 4 курса) у пациенток с HER2-негативным РМЖ. Включено 42 пациентки с ER+HER2- подтипом. Несмотря на отрицательный результат исследования, можно сделать вывод о высокой чувствительности к антрациклинсодержащей ХТ в этой популяции — частота pCR и RCB (Residual Cancer Burden) 0–1 составила 21 % и 42 % в группе АС, в то время как в группе цисплатина эти показатели были значительно ниже — 6 % и 25 % соответственно [17]. Проведение всего 4 циклов АС позволило добиться высокой частоты RCB 0–1, описанные выше результаты значительно превосходят исторический контроль: так в объединенном анализе 12 исследований по неоадъювантной химиотерапии CTNeoBC частота pCR при ER+HER2- РМЖ составила 11,1 %, RCB I — 10,8 % [18]. Схожие данные были также получены нами при анализе эффективности антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии ER+HER2- РМЖ на российской популяции (n = 315, RCB 0–1 — 27 %) [19].

Успешные результаты исследования OlympiA по изучению адъювантной и постнеоадъювантной терапии олапарибом у пациенток с *BRCA*-ассоциированным РМЖ подчеркивает актуальность описанной выше проблемы [20]. В данное исследование было включено 1 836 пациенток, в т. ч. 325 (17,7 %) пациентов с ER+ HER2- *BRCA*-ассоциированным РМЖ. Критериями включения для ER+HER2- подтипа стали поражение 4 и более лимфатических узлов, по данным патоморфологического исследования для группы адъювантной терапии (олапариб назначался после адъювантной химиотерапии, 94 % получили антрациклин и таксансодержащую АХТ), и бал по шкале CPS EG ≥ 3 для пациентов, получивших неоадъювантную химиотерапию. Назначение олапариба достоверно улучшило 5-летнюю выживаемость без инвазивного рака (абсолютный выигрыш — 9,4 %, ОР 0,65 (95 % ДИ 0,53–0,78)), выигрыш наблюдался вне зависимости от экспрессии гормональных рецепторов [21]. В подгруппе ER+ HER2- РМЖ наибольший выигрыш наблюдался у пациенток, получавших олапариб в качестве постнеоадъювантой терапии – отношение рисков 0,52 (95 % ДИ, 0,25, 1,04, 3-летняя iDFS 67 % — в группе плацебо и 86 % — в группе олапариба), в то время как назначение олапариба в качестве адъювантной терапии не улучшало показатель выживаемости без инвазивного рака, по сравнению с плацебо — отношение рисков 1,36 (95 % ДИ 0,41, 4,71, 3-летняя iDFS 89 % — в группе плацебо и 76 % — в группе олапариба). Данные отличия могут быть связаны как с более низкой чувствительностью данной когорты к химиотерапии, поскольку у них был достигнут неудовлетворительный ответ на лечение, так и с большей распространенностью, поскольку для пациенток с ER+HER2- РМЖ, получающих постнеоадъювантную терапию, обязательным критерием включения был балл по шкале CPS EG ≥ 3. Таким образом, проведение НАХТ в данной популяции позволяет определить группу пациенток, нуждающихся в проведении постнеоадъювантной терапии. Целью данного исследования стала оценка эффективности (частота pCR, выживаемость без инвазивного рака, общая выживаемость) антрациклин и таксансодержащей (+/- препараты платины) НАХТ при *BRCA*-ассоциированном ER+HER2- РМЖ в подгруппе с высокой экспрессией ER (> 10 %).

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование включались все пациенты с люминальным (ER > 10 %, ≥ 4 баллов по системе Allred) HER2-негативным РМЖ II–III стадии с наличием герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* 4 или 5 класса патогенности, получившие антрациклин- и таксансодержащую НАХТ (4 цикла АС каждые 2 или 3 нед., далее — 4 цикла доцетаксела 75 мг/м^2 каждые 3 нед. или 12 циклов паклитаксел 80 мг/м^2 ± карбоплатин AUC2 еженедельно). Набор пациентов проводился с сентября 2017 по декабрь 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для поиска герминальных мутаций *BRCA1/2* всем пациентам на первом этапе выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР), включающую 8 наиболее частых в славянской популяции мутаций (*BRCA1* (*5266dup, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA*) и *BRCA2 (6174DelT*). При отрицательном результате ПЦР части пациентов выполнили секвенирование нового поколения (NGS). Для NGS-тестирования использовался генетический секвенатор MiSeq (lllumina) (РУ Nº РЗН 2014/1568 от 29.04.2014). Панель «ABC» для выявления генетических вариантов в целевых регионах генов *BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2* использовалась до 2023 г., после — «Соло- тест ABC плюс» для выявления генетических вариантов в целевых регионах генов *BRCA1*, *BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2*. Интерпретация результатов NGS проводилась в программном обеспечении «LocalRun Manager» (версия 2.0.).

По завершении НАХТ выполнялось хирургическое вмешательство (оптимальный интервал — не более 6-ти нед. от завершения НАХТ).

Оценка эффективности терапии проводилась при патоморфологическом исследовании послеоперационного материала по частоте pCR и шкале RCB (Residual Cancer Burden).

Для определения предикторов достижения pCR проводилась логистическая регрессия с расчетом отношений шансов (OR) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Использовался точный тест Фишера, результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения количественных признаков применялся U-критерий Манна – Уитни. Для оценки выживаемости без инвазивного рака (iDFS) и общей выживаемости (ОВ) использовался метод Каплана – Майера с лог-ранговым критерием для сравнения кривых. Статистические расчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 27.0.

Результаты

В регистр по оценке эффективности НАХТ при ER+HER2- РМЖ включены 402 пациентки, из которых 31 имела герминальную мутацию в генах *BRCA1/2* (7,7 %) и была включена в данный анализ.

Средний возраст составил 40,5 лет (27–58), 29 пациенток (93,5 %) были в пременопаузе. Большинство (74,2 %, n = 23) имели местнораспространенную стадию, 58 % (n = 18) — cT4. Поражение регионарных л/у (cN+) наблюдалось у 83,9 %, в т. ч. 38,7 % (n = 12) cN2-3.

Степень дифференцировки опухоли была оценена у всех пациенток — 74,2 % (n = 23) были оценены как G2, 25,8 % (n = 8) как G3. Большая часть (87,1 %, n = 27) пациенток в отобранной нами когорте имели высокую экспрессию ER, положительная экспрессия рецепторов прогестерона (PR) ≥ 20 % (4–8 баллов по Allred) наблюдалась у 64,5 % (n = 20). Подтип опухоли был определен как люминальный B (ER-положительный, любые значения PR, HER2neu - отрицательный, Ki67 ≥ 20 %) в 29 случаях (93,5 %), люминальный A (ER-положительный, PR-положительный, HER2neu - отрицательный, Ki67 ≤ 20 %) — в 2 (6,5 %). Медиана Ki67 составила 49,6 % (17-85).

Мутация *BRCA1* наблюдалась у 14 пациенток (45,2 %), *BRCA2* — 16 (51,6 %), у одной (3,2 %) выявлены обе мутации. Мутации были обнаружены методом ПЦР у 17 (54,8 %) пациентов и методом NGS у 14 (45,2 %).

Химиотерапию в режиме АС каждые 2 нед. (ACq2w) или 3 нед. (q3w) получили 21 (67,8 %) и 10 (32,3 %) пациенток соответственно, в качестве второго блока терапии доцетаксел был назначен в 18 (58,1 %) случаях, паклитаксел — 13 (41,9 %). Карбоплатин в комбинации с паклитакселом получили 6 пациентов (19,4 %).

Подробные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Все пациентки достигли операбельности после завершения НАХТ, патоморфологический ответ был также оценен во всех случаях. Частота pCR составила 45,2 % (n = 14), RCB 1 — 6,5 % (n = 2) (рис. 1).

Нами был проведен однофакторный анализ предикторов достижения pCR, при анализе влияния мутации одна пациентка с наличием мутаций в обоих генах исключена. Предикторов достижения pCR не выявлено. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты pCR в подгруппе с мутацией *BRCA1* — 64,3 % (n = 9/14), по сравнению с *BRCA2mut* — 31,3 % (n = 5/16) (p = 0,07), а также при отрицательной экспрессии PR — 63,6 % против 35 % (p = 0,12) (табл. 2).

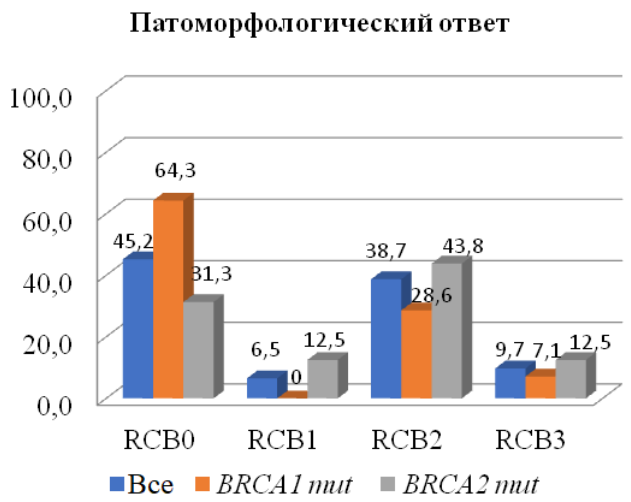

Рис. 1. Патоморфологический ответ

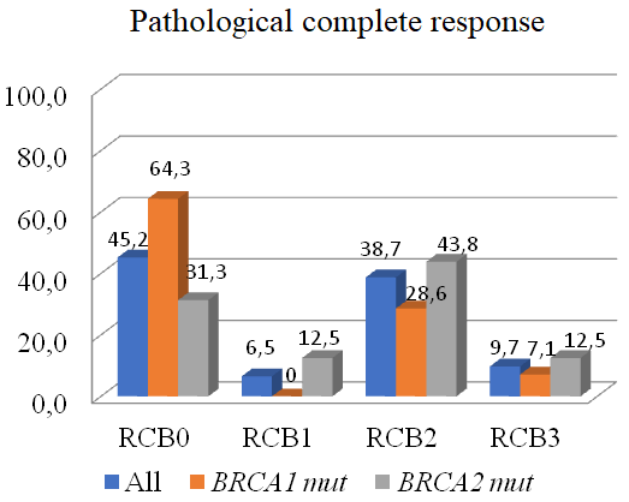

Fig. 1. Pathological complete response

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2280

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	N	%
Подтип		
люминальный А	2	6,5
люминальный В	29	93,5
Гистологический тип		
Неспецифического типа	28	90,3
Дольковый	3	9,7
Распространенность		
Операбельный	8	25,8
Местнораспространенный	23	74,2
cT		
1	1	3,2
2	7	22,6
3	5	16,1
4	18	58,1
cN		
0	5	16,1
1	14	45,2
2	3	9,7
3	9	29
Стадия		
II	7	22,6
III	24	77,4
G		
2	23	74,2
3	8	25,8
Ki67		
< 40 %	13	41,9
≥ 40 %	18	58,1
Медиана	49,6% (17-85)	
ER		
≥ 50 %, 6-8 б. по Allred	27	87,1
> 10 % — < 50 %, 4-5 б. по Allred	4	12,9
PR		
Положительные (≥ 20 %), 4-8 б. по Allred	20	64,5
Отрицательные (< 20 %), 0-1 б. по Allred	11	35,4
BRCA		
BRCA1	14	45,2
BRCA2	16	51,6
BRCA1 и BRCA2	1	3,2
Менопаузальный статус		
Пременопауза	29	93,5
Менопауза	2	6,5
Возраст		
< 50	28	90,3
≥ 50	3	9,7
Режим терапии		
AC		
ACq2w	21	67,8
ACq3w	10	32,3
Таксаны		
Паклитаксел	13	41,9
Доцетаксел	18	58,1
Карбоплатин		
Да	6	19,4
Нет	25	80,6

Table 1. Characteristics of the patients

Characteristic	N	%
Subtype		
luminal A	2	6.5
luminal B	29	93.5
Histological type		
Non-specific type	28	90.3
Lobular	3	9.7
Prevalence		
Operable	8	25.8
locally advanced disease	23	74.2
cT		
1	1	3.2
2	7	22.6
3	5	16.1
4	18	58.1
cN		
0	5	16.1
1	14	45.2
2	3	9.7
3	9	29
Stage		
II	7	22.6
III	24	77.4
G		
2	23	74.2
3	8	25.8
Ki67		
< 40 %	13	41.9
≥ 40 %	18	58.1
The median	49,6% (17-85)	
ER		
≥ 50 %, 6-8 Allred score	27	87.1
> 10 % — < 50 %, 4-5 Allred score	4	12.9
PR		
Positive (≥ 20 %), 4-8 Allred score	20	64.5
Negative (< 20 %), 0-3 Allred score	11	35.4
BRCA		
BRCA1	14	45.2
BRCA2	16	51.6
BRCA1 and BRCA2	1	3.2
Menopausal status		
Premenopause	29	93.5
Menopause	2	6.5
Age		
< 50	28	90.3
≥ 50	3	9.7
Therapy regimen		
AC		
ACq2w	21	67.8
ACq3w	10	32.3
Taxanes		
Paclitaxel	13	41.9
Docetaxel	18	58.1
Carboplatin		
Yes	6	19.4
No	25	80.6

Таблица 2. Однофакторный анализ взаимосвязи клинических характеристик и достижения pCR

Характеристика	N (pCR/всего)	% pCR	ОШ	95 % ДИ	P
Распространенность					
Операбельный	3/8	37,5	1		0,7
Местнораспространенный	11/23	47,8	1,11	0,74–1,68	
cT					
1-3	4/13	30,8	1		0,28
4	10/18	55,6	1,52	0,83–2,78	
cN					
0-1	10/19	52,6	1		0,46
2-3	4/12	33,3	0,61	0,23–1,6	
Стадия					
II	3/7	42,9	1		0,99
III	11/24	45,8	1,03	0,7–1,5	
Возраст					
< 50	14/28	50	1,2	0,97–1,51	0,23
≥ 50	0/3	0	1		
BRCA*					
BRCA1	9/14	64,3	2,06	0,9–4,69	0,07
BRCA2	5/16	31,3	1		
ER					
< 50 %, 4-5 б. по Allred	2/4	50	1		0,99
≥ 50 %, 6-8 б. по Allred	12/27	44,4	0,97	0,74–1,28	
PR					
< 20 %, 0-3 б. по Allred	7/11	63,6	2,12	0,78–5,8	0,12
≥ 20 %, 4-8 б. по Allred	7/20	35	1		
ki67					
< 40 %	6/13	46,2	1		0,99
≥ 40 %	8/18	44,4	0,97	0,53–1,78	
Подтип					
ЛА	1/2	50	1		0,99
ЛВ	13/29	44,8	0,99	0,82–1,2	
Гистологический тип					
Протоковый	14/28	50	1,23	0,97–1,51	
Дольковый	0/3	0	1		0,23
G					
2	10/23	43,5	1		0,99
3	4/8	50	1,21	0,37–4	
AC					
Q2W	10/21	47,6	1,1	0,68–1,79	0,99
Q3W	4/10	40	1		
Таксаны					
Паклитаксел q1w	7/13	53,8	1,42	0,62–3,25	0,48
Доцетаксел q3w	7/18	38,9	1		
Препараты платины					
Да	3/6	50	1,82	0,35–9,42	0,64
Нет	11/25	44	1		

*Одна пациентка с мутациями в генах *BRCA 1* и *BRCA 2* исключена из данного анализа.

Table 2. Univariate analysis of the relationship between clinical characteristics and achieving pCR

Characteristic	N (pCR/total)	% pCR	HR	95 % CI	P
Prevalence					
Operable	3/8	37.5	1		0.7
locally advanced	11/23	47.8	1.11	0.74–1.68	
cT					
1-3	4/13	30.8	1		0.28
4	10/18	55.6	1.52	0.83–2.78	
cN					
0-1	10/19	52.6	1		0.46
2-3	4/12	33.3	0.61	0.23–1.6	
Stage					
II	3/7	42.9	1		0.99
III	11/24	45.8	1.03	0.7–1.5	
Age					
< 50	14/28	50	1,2	0.97–1.51	0.23
≥ 50	0/3	0	1		
BRCA*					
BRCA1	9/14	64.3	2.06	0.9–4.69	0.07
BRCA2	5/16	31.3	1		
ER					
< 50 %, 4-5 Allred score	2/4	50	1		0.99
≥ 50 %, 6-8 Allred score	12/27	44.4	0.97	0.74–1.28	
PR					
< 20 %, 0-3 Allred score	7/11	63.6	2.12	0.78–5.8	0.12
≥ 20 %, 4-8 Allred score	7/20	35	1		
ki67					
< 40 %	6/13	46.2	1		0.99
≥ 40 %	8/18	44.4	0.97	0.53–1.78	
Subtype					
LA	1/2	50	1		0.99
LV	13/29	44.8	0.99	0.82–1.2	
Histological type					
Ductal	14/28	50	1.23	0.97–1.51	
Lobular	0/3	0	1		0.23
G					
2	10/23	43.5	1		0.99
3	4/8	50	1.21	0.37–4	
AC					
Q2W	10/21	47.6	1,1	0.68–1.79	0.99
Q3W	4/10	40	1		
Taxanes					
Paclitaxel q1w	7/13	53.8	1.42	0.62–3.25	0.48
Docetaxel q3w	7/18	38.9	1		
Platinum drugs					
Yes	3/6	50	1.82	0.35–9.42	0.64
No	11/25	44	1		

* One patient with both *BRCA 1* and *BRCA 2* mutations was excluded from this comparision.

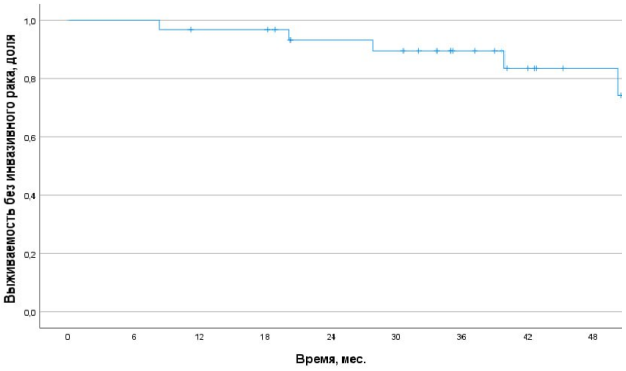

Рис. 2. Выживаемость без инвазивного рака

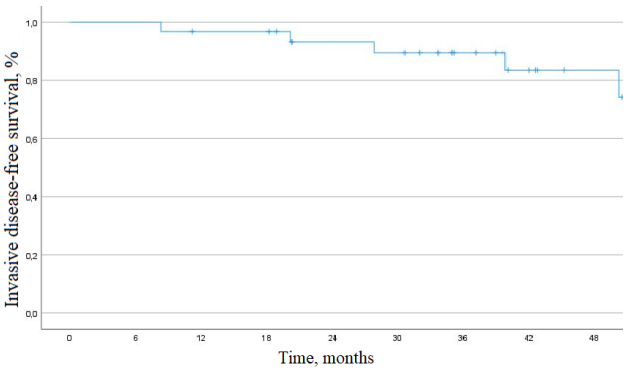

Fig. 2. Invasive disease-free survival

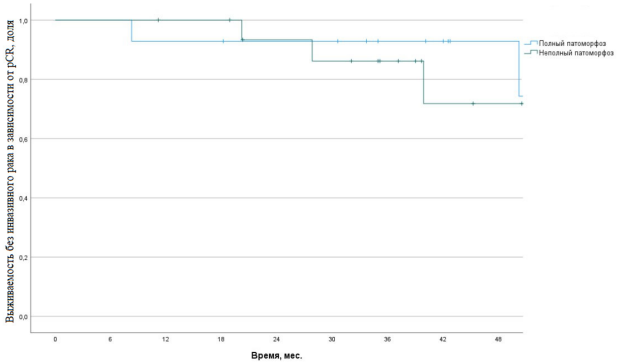

Рис. 3. Выживаемость без инвазивного рака в зависимости от pCR

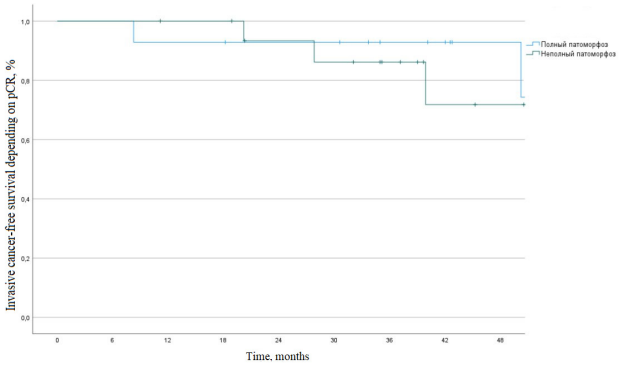

Fig. 3. Invasive cancer-free survival depending on pCR

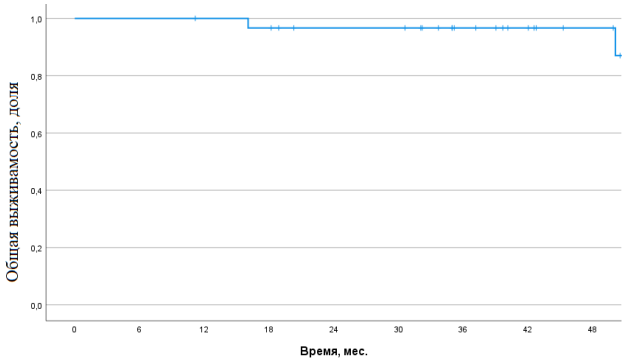

Рис. 4. Общая выживаемость

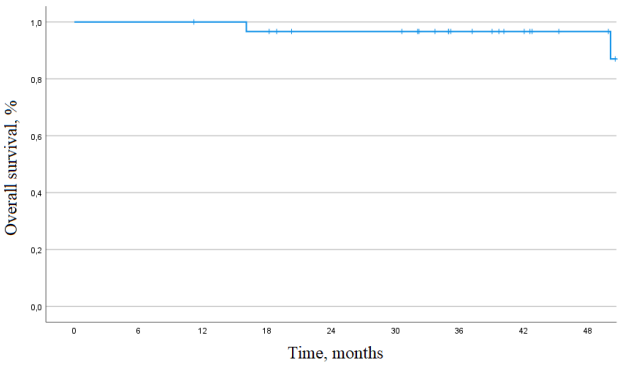

Fig. 4. Overall survival

Все пациентки получали адъювантную гормонотерапию в соответствии с клиническими рекомендациями. Медиана наблюдения составила 40,1 мес. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 5 пациенток (16,1 %). Трехлетняя iDFS составила 83,3 % (рис. 2). Не было получено статистически значимых различий в зависимости от достижения pCR, 3х-летняя iDFS достигла 85,7 % при pCR против 82,4 % при non-pCR (p = 0,632) (рис. 3).

Трехлетняя ОВ составила 94,4 % (рис. 4).

Обсуждение

Данное исследование демонстрирует высокую частоту достижения pCR (46,67 %) у пациенток с ER+HER2- *BRCAmut* РМЖ после антрациклин- и таксансодержащей неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). Этот показатель значительно превышает исторические данные для общей популяции ER+HER2- РМЖ, где частота pCR составляет 11–17 %, и несколько выше, чем в других работах, оценивающих эффективность НАХТ у пациенток с *BRCA*-ассоциированным ER+HER2- РМЖ (31,8 % — GeparOcto, 38 % — Myer и соавт.). Более высокая частота pCR в нашем исследовании может быть связана с большей частотой мутаций в гене *BRCA1* — 45,2 % (по сравнению с 35,6 % по литературным данным). Высокая частота мутаций в гене *BRCA1* в нашем исследовании обусловлена тем, что метод NGS в рутинной клинической практике

стал использоваться для тестирования в 2020 г., до этого основным методом тестирования был ПЦР (для *BRCA2* характерны редкие мутации, не попадающие в панель ПЦР). Кроме того, еще одной причиной могут быть различия в использованных режимах НАХТ. Учитывая высокую чувствительность BRCA-ассоциированного ER+HER2- РМЖ к химиотерапии, подтвержденную как нашими данными, так и литературными источниками [21–23], назначение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) при III стадии заболевания или при II стадии с дополнительными факторами риска (cN+ или G3, данные факторы позволяют набрать балл 3 и выше по шкале CPS EG) может помочь выявить пациентов, получающих наибольшую пользу от последующей постнеоадъювантной терапии олапарибом. Данная гипотеза требует дальнейшего подтверждения в проспективных исследованиях, направленных на уточнение критериев отбора пациентов и оптимизацию тактики лечения.

Нами не было выявлено статистически значимых предикторов достижения pCR в этой когорте пациенток, что вероятно обусловлено размером выборки, однако наблюдалась тенденция к увеличению частоты pCR у носительниц мутации *BRCA1* (64,3 % против 31,3 %, p = 0,07), что согласуется с опубликованными ранее данными. Описанные отличия могут быть связаны с различиями в биологии опухолей: более высокая частота низкой экспрессии ER при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ делает эти опухоли ближе к базальноподобному подтипу, что, в свою очередь, коррелирует с большей химиочувствительностью. Важно отметить, что в нашей когорте представлены исключительно случаи с экспрессией ER > 10 %, при этом доля пациенток с высокой экспрессией ER ≥ 50 % составила 87,1 %, что выше, чем в ряде предыдущих исследований, где она составляла около 70 %.

Показатели выживаемости были сопоставимы с литературными данными, отсутствие статистически значимых различий в iDFS между группами pCR и non-pCR может быть обусловлено небольшой выборкой и небольшим периодом наблюдения.

Выводы

Таким образом, данное исследование подтверждает высокую чувствительность *BRCA*-ассоциированного люминального HER2-негативного РМЖ к НАХТ, особенно в подгруппе *BRCA1*.

Ограничения исследования
Ограничением данного исследования является ретроспективный дизайн, небольшой размер выборки — 31 пациентка, неоднородность схем химиотерапии.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The study was conducted without external funding.

Участие авторов
Жуликов Я.А. — консультация, ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи;
Коваленко Е.И. — консультация пациентов, разработка дизайна исследования, написание статьи;
Гаджиева К.Р. — ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи;
Строганова А.М. — редактирование и переработка статьи;
Хорошилов М.В. — консультация пациентов, анализ данных;
Евдокимова Е.В. — консультация пациентов, анализ данных;
Новиков А.К. — анализ данных;
Петровский А.В. — введение и оперативное лечение пациентов;
Денчик Д.А. — введение и оперативное лечение пациентов;
Стилиди И.С. — редактирование статьи;
Шолохов В.Н. — контрольное обследование пациентов в межкурсовом интервале;
Янгирова Э.В. — анализ данных;
Артамонова Е.В. — главный исследователь, разработка концепции, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.
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
Yaroslav A. Zhulikov conducted consultations, managed patients, compiled the data registry, analyzed the data and drafted the article;
Elena I. Kovalenko conducted consultations, developed the research design, and drafted the article;
R. Kizler Gadzhieva managed patients, compiled the data registry, analyzed the data and drafted the article;
Anna M. Stroganova edited and revised the article;
Maxim V. Khoroshilov conducted consultations and analyzed data;
Ekaterina V. Evdokimova conducted consultations and analyzed data;
Andrey K. Novikov analyzed data;
Alexander V. Petrovsky managed patients and performed surgical treatment;
Danila A. Denchik managed patients and performed surgical treatment;
Ivan S. Stilidi edited the article;

Vladimir N. Sholokhov conducted follow-up examinations of patients during the interval between courses;
Elina V. Yangirova analyzed the data;
Elena V. Artamonova was the principal investigator, developed the concept of the article and performed final approval of the version of the manuscript to be published.
All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vourtsis A., Berg W.A. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol*. 2019; 29(4): 1762-1777.-DOI: 10.1007/ s00330-018-5668-8.
2. Major M.A. Clinical trials update: Medical management of advanced breast cancer. *Cancer Nurs*. 2003; 26(6, Suppl.):10S-15S.
3. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. National Cancer Institute. SEER.-URL: Seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html. 28.05.2023.
4. Gradishar W.J., Moran M.S., Abraham J., et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(6): 691-722.-DOI: 10.6004/jnccn.2022.0030.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35714673.
5. Cheang M.C., Martin M., Nielsen T.O., et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist*. 2015; 20(5): 474-82.-DOI: 10.1634/theoncologist.2014–0372.
6. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. «Внутренний мир» люминального HER 2-негативного метастатического рака молочной железы: эффективность рибоциклиба в зависимости от истинного (intrinsic) геномного подтипа. *Медицинский алфавит.* 2023; (17): 22-26.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-17-22-26. [Kovalenko E.I., Artamonova E.V. The 'Inner world' of luminal HER2-negative metastatic breast cancer: ribociclib efficacy depending on the true (intrinsic) genomic subtype. *Medical Alphabet*. 2023; (17): 22-26.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-17-22-26 (In Rus)].
7. Timms K.M., Abkevich V., Hughes E., et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(6): 475.-DOI: 10.1186/s13058-014-0475-x.
8. Tung N., Lin N.U., Kidd J., et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(13): 1460-1468.-DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0747.
9. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010; (4): 258-264.-URL: https://practical-oncology.ru/articles/191.pdf. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Practical oncology*. 2010. (4): 258-264.-URL: https://practical-oncology.ru/articles/191.pdf. (In Rus)].
10. Li P.C., Zhu Y.F., Cao W.M., et al. ER-positive and BRCA2-mutated breast cancer: a literature review. *Eur J Med Res*. 2024; 29(1): 30.-DOI: 10.1186/s40001-023-01618-1.
11. Jonasson J.G., Stefansson O.A., Johannsson O.T., et al. Oestrogen receptor status, treatment and breast cancer prognosis in Icelandic BRCA2 mutation Carriers. *Br J Cancer*. 2016; 115(7): 776-83.
12. Paik S., Tang G., Shak S., et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(23): 3726-34.
13. Olafsdottir E.J., Borg A., Jensen M.B., et al. Breast cancer survival in nordic BRCA2 Mutation carriers-unconventional association with oestrogen receptor status. *Br J Cancer*. 2020; 123(11): 1608-15.
14. Pohl-Rescigno E., Hauke J., Loibl S., et al. Association of Germline Variant Status With Therapy Response in High-risk Early-Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(5): 744-748.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0007.
15. 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. *Breast Cancer*. 2024; 10: 63.-DOI: 10.1038/s41523-024-00674-y.
16. Myers S.P., Sevilimedu V., Barrio A.V., et al. Mutational Status is Associated with a Higher Rate of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(13): 8412-8418.-DOI: 10.1245/s10434-023-14319-0.
17. Tung N., Arun B., Hacker M.R., et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline BRCA carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1539-1548.-DOI: 10.1200/JCO.19.03292.
18. Yau C., Osdoit M., van der Noordaa M., et al. I-SPY 2 Trial Consortium et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022; 23 (1): 149-160.
19. Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., et al. Эффективность дозоуплотненных и стандартных режимов неоадъювантной химиотерапии люминального HER2-негативного рака молочной железы: промежуточные результаты одноцентрового исследования. *Медицинский алфавит.* 2023; (27): 21-27.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-27-21-27. [Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., Artamonova E.V., et al. Efficacy of dose-sealed and standard neoadjuvant chemotherapy regimens for luminal HER2-negative breast cancer: interim results of a single-center study. *Medical Alphabet*. 2023; (27): 21-27.-DOI: 10.33667/2078-5631-2023-27-21-27 (In Rus)].
20. Tutt A., et al. OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo) adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *JCO*. 2021; 39: LBA1-LBA1.-DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15suppl.LBA1.
21. Garber J. OlympiA: Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline BRCA1/BRCA2 pathogenic variants & high risk HER2-negative primary breast cancer; longer term follow-up. Presented at: San Antonio Breast Cancer Conference; December 10-13. 2024; San Antonio, TX. GS1-09.
22. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 164-72.
23. Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2011; 9(1): 5.-DOI: 10.1186/1897-4287-9-5.

Поступила в редакцию / Received / 20.02.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 14.03.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ярослав Андреевич Жуликов / Yaroslav A. Zhulikov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4108-439X, SPIN-code: 4878-0062.

Елена Игоревна Коваленко / Elena I. Kovalenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4763-7992, SPIN-code: 5414-9471.

Кизлер Рифкатовна Гаджиева / Kizler R. Gadzhieva / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0007-8479-3800, SPIN-code: 1697-9138.

Анна Михайловна Строганова / Anna M. Stroganova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7297-5240, SPIN-code: 5295-3338.

Максим Викторович Хорошилов / Maxim V. Khoroshilov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3770-5173.

Екатерина Вадимовна Евдокимова / Ekaterina V. Evdokimova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5574-9970.

Андрей Константинович Новиков / Andrey K. Novikov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-9126-0630.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7514-280X, SPIN-code: 5441-2747.

Данила Александрович Денчик / Danila A. Denchik / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2572-2547, SPIN-code: 4480-8298.

Иван Сократович Стилиди / Ivan S. Stilidi / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5229-8203, SPIN-code: 9622-7106.

Владимир Николаевич Шолохов / Vladimir N. Sholokhov / ORCID ID: https://orcid.org/000-0001-7744-5022, SPIN-code: 9409-7928.

Элина Венеровна Янгирова / Elina V. Yangirova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0007-2276-6604.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8936-3590, SPIN-code: 2483-6309.