

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-8-14



Современные подходы к системному лечению *BRCA*-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы

Д.А. Еналдиева, П.В. Криворотко, Е.Н. Имянитов, Е.К. Жильцова, Р.В. Донских, Л.Ф. Шайхелисламова, Л.П. Гиголаева, В.Ф. Семиглазов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Диана Артуровна Еналдиева dianaenaldieva932@gmail.com

BRCA-ассоциированный трижды негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) характеризуется высокой чувствительностью к ДНК-повреждающим цитотоксическим препаратам. Применение известных *BRCA1/2*-специфических противоопухолевых средств – производных платины и PARP-ингибиторов – длительное время обсуждалось в контексте лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного ТНПМЖ. Стандартом лекарственной терапии первичного *BRCA*-ассоциированного РМЖ является неoadъювантная химиотерапия с использованием антрациклинов и таксанов. В настоящее время имеется не так много данных о добавлении препаратов платины к антрациклин-таксановой неoadъювантной химиотерапии при лечении первичного *BRCA*-ассоциированного ТНПМЖ. В представленном обзоре подробно описаны различные способы терапии данного рака, как первичного, так и метастатического. Показано, что разработка новых стратегий неoadъювантной химиотерапии для пациенток с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ является насущной клинической необходимостью для снижения рисков рецидивирования и прогрессирования.

Ключевые слова: мутации *BRCA1/2*, неoadъювантная химиотерапия, патологический полный ответ, трижды негативный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Еналдиева Д.А., Криворотко П.В., Имянитов Е.Н. и др. Современные подходы к системному лечению *BRCA*-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(3):8–14. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-8-14

Current approaches to systemic treatment of *BRCA*-associated triple-negative breast cancer

D.A. Enaldieva, P.V. Krivorotko, E.N. Imyanitov, E.K. Zhiltsova, R.V. Donskikh, L.F. Shaikhelislamova, L.P. Gigolaeva, V.F. Semiglazov

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Diana Arturovna Enaldieva dianaenaldieva932@gmail.com

BRCA-associated triple-negative breast cancer (TNBC) is characterized by high sensitivity to DNA-damaging cytotoxic drugs. The use of well-known *BRCA1/2*-specific antitumor agents – platinum derivatives and PARP inhibitors – has been discussed for a long time in the context of the treatment of metastatic *BRCA*-associated TNBC. Neoadjuvant regimens based on the use of anthracyclines and taxanes are the standard of drug therapy for primary *BRCA*-associated breast cancer. At present, there are few data regarding the addition of platinum drugs to anthracycline-taxane neoadjuvant chemotherapy in the treatment of primary *BRCA*-associated TNBC. This review details the various treatment options for both primary and metastatic *BRCA*-associated TNBC. It has been shown that the development of new strategies for the neoadjuvant chemotherapy of patients with primary *BRCA*-associated TNBC is an urgent clinical need to reduce the risks of recurrence and progression.

Keywords: *BRCA1/2* mutations, neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response, triple-negative breast cancer, metastatic breast cancer

For citation: Enaldieva D.A., Krivorotko P.V., Imyanitov E.N. et al. Current approaches to systemic treatment of *BRCA*-associated triple-negative breast cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(3): 8–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-8-14

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) на протяжении многих лет сохраняет лидирующее место в структуре онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. В 2021 г. в РФ число пациенток с диагнозом PMЖ составило около 70 тыс., что делает это заболевание ведущей онкопатологией среди женского населения страны [1].

Одним из ключевых факторов риска развития PMЖ является семейный анамнез заболевания [2]. Гипотеза о существовании наследственного PMЖ получила молекулярное подтверждение в лаборатории профессора М. Клэр-Кинг, где была выявлена зависимость между молодым возрастом манифестации PMЖ с семейным анамнезом и наличием патологии в локусе 17q21. Позже, в 1994 г., впервые был клонирован ген *BRCA1* [3], а спустя 2 года – ген *BRCA2*, который находится на длинном плече 13-й хромосомы в позиции 13q12.3 [4].

Риск развития PMЖ у женщин при наличии мутации генов *BRCA1/2* на протяжении жизни чрезвычайно высок. А. Antoniou и соавт. полагают, что кумулятивный риск возникновения данной патологии к 70 годам у женщин с патогенным вариантом *BRCA1* составляет 65 %, а у женщин с мутацией *BRCA2* – 45 % [5]. Одно из крупнейших проспективных исследований EMBRACE также продемонстрировало, что риск развития PMЖ к 70 годам для носительниц мутаций генов *BRCA1/2* составляет 60 %, а риск развития контралатеральной опухоли – 83 % [6].

Изучение биологических особенностей PMЖ выявило связь между наличием мутаций *BRCA1/2* и развитием трижды негативного PMЖ (ТНPMЖ). Данная патология является одним из наиболее агрессивных подтипов PMЖ, который часто связан с неблагоприятными исходами вследствие быстрого развития отдаленных метастазов [7–10]. На долю ТНPMЖ приходится 1/4 часть всех случаев опухолей данной локализации [11]. По данным различных авторов, пациентки с ТНPMЖ с мутациями *BRCA1/2* имеют лучшие показатели общей выживаемости, чем пациентки без этих мутаций [4, 12].

В данном обзоре представлен анализ данных, начиная с 2003 г. по настоящее время.

НЕОАДЬЮВАНТНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ *BRCA*-АССОЦИИРОВАННОГО ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время все усилия направлены на минимизацию оперативного вмешательства и улучшение выживаемости у пациенток с PMЖ. С этой целью больным ТНPMЖ с мутациями *BRCA1/2* с учетом отсутствия возможности применения гормонотерапии или таргетной терапии рекомендовано проведение неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Дефицит функции *BRCA1/2* делает опухоли особо уязвимыми к химиотерапевтическим средствам, повреждающим

ДНК [13]. Предполагается, что пациентки с мутациями *BRCA1/2* в отличие от пациенток с люминальными подтипами PMЖ с большей вероятностью достигнут полного патоморфологического регресса (pCR) после прохождения НАХТ [14].

Существует небольшое количество исследований, в которых оценивалось применение стандартной антрациклин-таксановой НАХТ, приводящей к pCR у большей части больных с *BRCA*-ассоциированным ТНPMЖ [13, 15]. Антрациклины – одни из самых эффективных противоопухолевых препаратов. Механизм их цитотоксического действия заключается в интеркаляции между парами нуклеотидов ДНК, что вызывает нарушение ее матричных функций, и ингибировании топоизомеразы II, участвующей в процессах репликации и транскрипции [16]. Антрациклиновые агенты во всех внутриклеточных компартаментах циклически подвергаются восстановлению и окислению до химически активных соединений, которые в присутствии кислорода начинают индуцировать образование свободных радикалов. Возникающий при этом окислительный стресс оказывает повреждающее действие на липиды мембран, основания ДНК и транспортные белки. Известен факт, что антрациклины могут приводить опухолевые клетки к гибели не только путем апоптоза, но и посредством активации других типов запрограммированной гибели, включая иммуноопосредованную [12].

Паклитаксел – препарат таксанового ряда – имеет другой молекулярный эффект. Его действие заключается в усилении полимеризации тубулина и избыточном образовании микротрубочек. Последующее их неправильное расположение приводит к остановке клеточного цикла (в фазах митоза G2 и M) и ингибированию опухолевого роста. Также важным моментом является способность таксанов увеличивать продукцию фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (ИЛ-1), что обуславливает прямой цитотоксический эффект данной группы препаратов [17]. Наличие мутации генов *BRCA1/2* может оказывать негативное влияние на таксан-опосредованный апоптоз. По некоторым данным, у пациенток с мутацией гена *BRCA1* таксаны демонстрируют ограниченную эффективность химиотерапии [17, 18]. В то же время в исследовании M.L. Vigness и соавт. [14] сообщается о 8 % (2/25) случаев достижения pCR на фоне неоадьювантной монохимиотерапии паклитекселом у больных с *BRCA1*-ассоциированным PMЖ. Тем не менее некоторые аспекты цитотоксического действия таксанов при нарушении функции генов *BRCA1/2* до сих пор остаются неясными, что делает целесообразным дальнейшее изучение этого вопроса.

Для пациенток с ТНPMЖ – носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2* характерны более высокие показатели pCR (59 %) при использовании антрациклин-таксанового режима НАХТ по сравнению с пациентками с ТНPMЖ без таких мутаций (22 %) [19].

Эти наблюдения подтверждены исследованиями L. Bignon [20] и S. Paluch-Shimon [16], в которых более высокая частота pCR (68 %) была продемонстрирована после антрациклин-таксановой НАХТ при *BRCA*-ассоциированном ТНПМЖ по сравнению с группой пациенток с ТНПМЖ без патогенной мутации (37 %).

Особый интерес представляют работы, оценивающие эффективность добавления препаратов платины к стандартным режимам НАХТ у больных с первичным ТНПМЖ и мутациями *BRCA1/2* [21, 22]. Цисплатин – первое платиновое соединение, играющее ключевую роль в лечении опухолей с наследственными мутациями [23]. Механизм его действия заключается в способности образовывать сшивки с пуриновыми основаниями ДНК, вызывая ее повреждение. Это в свою очередь индуцирует апоптоз в опухолевых клетках с нарушенной ДНК-репарацией. Высокая чувствительность опухолей с герминальными мутациями *BRCA1/2* к цисплатину была первоначально продемонстрирована в исследовании эффективности платиновой монотерапии у пациенток с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ: у 9 из 10 (90 %) больных был зарегистрирован pCR [24]. В аналогичной работе [25] частота pCR при применении цисплатина в качестве монотерапии составила 83 %. Дальнейшие исследования только повысили интерес к данному варианту химиотерапии, сопровождавшейся значимой частотой pCR [25–27].

Столь успешные результаты после применения цисплатина достойны особого внимания. Тем не менее нельзя не принимать во внимание тот факт, что данный препарат показал высокий риск развития нефротоксического эффекта. Это побудило исследователей к поиску столь же эффективного лекарственного средства, но характеризующегося меньшим риском развития токсических эффектов. Единственным платиновым агентом, прошедшим клинические испытания, имеющим практически такую же эффективность, что и цисплатин, и вызывающим меньше нежелательных явлений (особенно в устранении нефротоксичности), является карбоплатин.

Данные литературы подтверждают преимущество применения карбоплатина в сочетании с препаратами таксанового ряда, в частности с паклитакселом, у больных ТНПМЖ с мутациями *BRCA1/2*. Показано, что добавление платинового агента к таксанам после проведенного курса химиотерапии антрациклинами у пациенток с мутациями *BRCA1/2* ассоциировано с более высокой частотой pCR по сравнению со стандартным режимом НАХТ (58 % (92/160) против 31 % (49/158)) (табл. 1) [28, 29]. Кроме того, было установлено, что включение карбоплатина в стандартную схему НАХТ у пациенток с этими мутациями приводит к увеличению показателей выживаемости без прогрессирования [29].

Еще одним препаратом, биологическая активность которого проявляется в способности образовывать как межцепочечные, так и внутривещечные

поперечные связи ДНК, является противоопухолевый антибиотик митомицин (МС). Ранее он применялся для лечения метастатического РМЖ (мРМЖ) [30, 31]. Несмотря на высокую эффективность МС у больных мРМЖ, в литературе нет данных о его использовании у пациенток с местно-распространенным РМЖ и мутациями *BRCA1/2*. В настоящее время на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова проводится клиническое исследование эффективности неoadьювантной терапии с МС у больных местно-распространенным *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ.

АДЬЮВАНТНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ *BRCA*-АССОЦИИРОВАННОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для пациенток с мТНПМЖ – носительниц мутаций *BRCA1/2* и соединения платины, и PARP-ингибиторы являются подходящими вариантами послеоперационного лечения [33–36]. Не существует убедительных сведений для определения последовательности использования этих препаратов при мТНПМЖ, поэтому применение первого или второго вариантов в качестве 1-й линии терапии после проведения антрациклин-таксановой схемы НАХТ допустимо для данной когорты пациентов.

Соединения платины демонстрируют лучшие результаты по достижению высокой частоты объективных ответов у больных мТНПМЖ с наличием патогенной мутации (54,5 %) по сравнению с больными спорадическим мТНПМЖ (19,7 %) [37]. Кроме того, применение солей платины у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным мТНПМЖ увеличивает не только частоту объективного ответа (68 % против 33 %), но и медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) (6,8 мес против 4,4 мес) по сравнению с монотерапией доцетакселом [38]. Т. Byrski и соавт. впервые продемонстрировали преимущество использования цисплатина в качестве неoadьювантной терапии у первичных больных с мутациями *BRCA1/2* [24–26]. Позднее этот коллектив авторов исследовал применение данного препарата у пациенток с мТНПМЖ, у которых полный регресс отдаленных очагов был достигнут в 50 % случаев [39].

Помимо генов *BRCA1/2*, которые обеспечивают репарацию двунитевых разрывов, еще одним важным путем восстановления повреждений ДНК является PARP-опосредованная репарация одноцепочечных разрывов [35]. Ингибиторы PARP нарушают репарацию одноцепочечных разрывов ДНК, которые конвертируются в двухцепочечные. Таким образом, при нарушении функции репарации двухцепочечных повреждений ДНК в *BRCA1/2*-дефицитных клетках возникает эффект синтетической летальности [40].

Ингибиторы PARP, а именно олапариб и талазопариб, были одобрены Управлением по санитарному

Таблица 1. Избранные клинические исследования по неoadъювантной терапии BRCA-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ)**Table 1.** Selected neoadjuvant clinical trials on neoadjuvant therapy of BRCA-associated triple-negative breast cancer (TNBC)

Исследование Trial	Число пациентов, включенных в исследование, <i>n</i> Number of patients included in the study, <i>n</i>	Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	pCR, % (<i>n</i>)
Антрациклины и таксаны Anthracyclines and taxanes			
V. Arun и соавт., 2011 [19] B. Arun et al., 2011 [19]	80	A + T против A против T A + T versus A versus T	46 против 17 против 22 46 versus 17 versus 22
L. Bignon и соавт., 2018 [20] L. Bignon et al., 2018 [20]	53	A + T	42,6
S. Paluch-Shimon и соавт., 2016 [16] S. Paluch-Shimon et al., 2016 [16]	34	A + T	68 против 37* 68 versus 37*
M.L. Burness и соавт., 2016 [14] M.L. Burness et al. 2016 [14]	25	T	8 (2)
Платиносодержащая химиотерапия Platinum-based chemotherapy			
D. Silver и соавт., 2010 [27] D. Silver et al., 2010 [27]	28	Cis	22 (6)
S. Loibl и соавт., 2018 [28] S. Loibl et al., 2018 [28]	24	Cb + P → Dox + C	50 (12)
J. Zhang и соавт., 2021 [29] J. Zhang et al., 2021 [29]	102	A + TCb против A + T A + TCb versus A + T	40,9 против 21,5 40.9 versus 21.5
M. Holánek и соавт., 2018 [32] M. Holánek et al., 2018 [32]	37	Cis + A против A Cis + A versus A	56,7 против 43,4 56.7 versus 43.4
T. Byrski и соавт., 2010 [25] T. Byrski et al., 2010 [25]	12	Cis	83 (10)**
T. Byrski и соавт., 2009 [26] T. Byrski et al., 2009 [26]	107	Cis	61 (65)**

*BRCA-положительный ТНРМЖ против BRCA-отрицательного ТНРМЖ. **BRCA- и ER-положительный ТНРМЖ.

*BRCA-positive TNBC versus BRCA-negative TNBC. **BRCA- and ER-positive TNBC.

Примечание. pCR – полный патоморфологический регресс; Dox – доксорубицин; A – схема на основе антрациклина; T – схема на основе таксана; Cb – карбоплатин; TCb – таксаны + карбоплатин; P – паклитаксел; C – циклофосфамид; Cis – цисплатин.

Note. pCR – pathological complete response; Dox – doxorubicin; A – anthracycline based regimen; T – taxane based regimen; Cb – carboplatin; TCb – taxane + carboplatin; P – paclitaxel; C – cyclophosphamide; Cis – cisplatin.

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для применения у пациенток с BRCA1/2-ассоциированным/HER2неу-отрицательным (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, рецептор эпидермального фактора роста, тип 2) статусом. В частности, олапариб одобрен FDA для лечения мРМЖ, а EMA одобрило применение данного препарата для лечения местно-распространенного/метастатического РМЖ. Талазопариб был рекомендован FDA и EMA для терапии местно-распространенного/метастатического РМЖ [41].

Применение олапариба у больных с мТНРМЖ – носительниц патогенных вариантов BRCA1/2 существ-

венно увеличивает ВБП (7,0 мес против 4,2 мес) и способствует достижению более высоких показателей частоты объективных ответов по сравнению со стандартной химиотерапией (59,9 % против 28,8 %), что может служить основой для достижения долгосрочной выживаемости [42]. Аналогичное увеличение медианы ВПБ по сравнению с химиотерапией (капецитабин, эрибулин, винорелбин или гемцитабин) продемонстрировал и талазопариб (5,6 мес против 8,6 мес) [43].

Еще одним PARP-ингибитором, показавшим устойчивое увеличение ВБП у пациенток с мТНРМЖ и наследственной мутацией, является велипариб [44]. Однако в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы II (S1416) по изучению цисплатина в сочетании либо с велипарибом,

Таблица 2. Избранные клинические исследования по системной терапии *BRCA1/2*-ассоциированного метастатического трижды негативного рака молочной железы (мТНПМЖ)**Table 2.** Selected clinical trials and outcomes for systemic therapy of *BRCA1/2*-associated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)

Исследование Trial	Число пациентов, включенных в исследование, <i>n</i> Number of patients included in the trial, <i>n</i>	Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Частота объективных ответов, % Objective response rate, %	Выживаемость без прогресси- рования, мес Progression-free survival, months
Т. Byrski и соавт., 2019 [39] T. Byrski et al., 2019 [39]	14	Cis	50	17*
М.Е. Robson и соавт., 2019 [42] M.E. Robson et al., 2019 [42]	302	Олапариб против химиотерапии Olaparib versus chemotherapy	59,9 против 28,8 59.9 versus 28.8	7,0 против 4,2 7.0 versus 4.2
Ж.К. Litton и соавт., 2018 [43] J.K. Litton et al., 2018 [43]	431	Талазапариб против химиотерапии Talazoparib versus chemotherapy	62,6 против 27,2 62.6 versus 27.2	8,6 против 5,6 8.6 versus 5.6
Ж.П. Ayoub и соавт., 2018 [44] J.P. Ayoub et al., 2018 [44]	243	Велипариб + ТСб против плацебо + ТСб Veliparib + TCb versus placebo + TCb	77,5 против 77,5 77.5 versus 77.5	17,5 против 11,4 17.5 versus 11.4
Е. Rodler и соавт., 2023 [45] E. Rodler et al., 2023 [45]	101	Cis + велипариб против Cis + плацебо Cis + veliparib versus Cis + placebo	77,5 против 77,5 77.5 versus 77.5	5,9 против 4,2** 5.9 versus 4.2**

BRCA*- и *ER*-положительный ТНПМЖ. *BRCA*-положительный ТНПМЖ против *BRCA*-отрицательного ТНПМЖ.

BRCA*- and *ER*-positive TNBC. *BRCA*-positive TNBC versus *BRCA*-negative TNBC.

Примечание. ТСб – таксаны + карбоплатин; Cis – цисплатин.

Note. TCb – taxane + carboplatin; Cis – cisplatin.

либо с плацебо у больных с *BRCA1/2*-ассоциированным мТНПМЖ особых различий в продолжительности ВБП зарегистрировано не было (6,2 мес против 6,4 мес) [45].

Необходимо также отметить, что не только мутации, но и метилирование промотора *BRCA1* коррелирует с плохим прогнозом и низкими показателями выживаемости пациенток с ТНПМЖ. Метилирование промотора наряду с мутацией в этом гене может служить прогностическим фактором. Для таких опухолей также вероятна высокая эффективность PARP-ингибиторов [46–49].

W. Mo и соавт. в 2016 г. изучили возможность ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) посредством модулирования репарации гомологичной рекомбинации оказывать терапевтический эффект в сочетании с ингибиторами PARP в доклинических моделях *BRCA*-ассоциированного ТНПМЖ. Согласно полученным данным ингибиторы mTOR подавляют восстановление гомологичной рекомбинации и усиливают цитотоксичность ингибиторов PARP в *BRCA*-дефицитных клетках ТНПМЖ *in vitro* и *in vivo*. Эти результаты

демонстрируют эффективный подход к терапевтическому сочетанию ингибиторов mTOR с ингибиторами PARP при *BRCA*-ассоциированном ТНПМЖ, однако мы не нашли исследований по применению данной комбинации препаратов в клинической практике [50].

Таким образом, производные платины, а также ингибиторы PARP являются эффективными препаратами при лечении мТНПМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается эскалация лекарственной терапии пациенток с ТНПМЖ – носительниц мутаций *BRCA1/2*. Производные платины и PARP-ингибиторы, безусловно, способствуют повышению показателей ВБП у больных метастатическим РМЖ. Однако стоит отметить, что использование препаратов платины при лечении первичного ТНПМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2* пока не является повсеместной практикой. Разработка новых стратегий неoadъювантного лекарственного лечения больных первичным *BRCA1/2*-ассоциированным ТНПМЖ является насущной клинической необходимостью.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старигородского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Desai N.V., Tung N.M. Medical management of newly diagnosed breast cancer in a *BRCA1/2* mutation carrier. *Breast J* 2020; 26(8):1506–12. DOI: 10.1111/tbj.13972
3. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. Strong candidate for the breast and ovarian cancer. *Science* 1994;266(5182):66–71. DOI: 10.1126/science.7545954
4. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA2*, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265(5181):2088–90. DOI: 10.1126/science.8091231
5. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033
6. Mavaddat N., Peock S., Frost D. et al. Cancer risks for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):812–22. DOI: 10.1093/jnci/djt095
7. Bianchini G., Balko J.M., Mayer I.A. et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:674–90. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.66
8. Geyer F., Pareja F., Weigelt B. et al. The spectrum of triple-negative breast disease: high- and low-grade lesions. *Am J Pathol* 2017;187(10):2139–51. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.03.016
9. Khosravi-Shahi P., Cabezón-Gutiérrez L., Custodio-Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(1):32–9. DOI: 10.1111/ajco.12748
10. Zeichner S.B., Terawaki H., Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2016;10:25–36. DOI: 10.4137/BCBCR.S32783
11. Tsai J., Bertoni D., Hernandez-Boussard T. et al. Lymph node ratio analysis after neoadjuvant chemotherapy is prognostic in hormone receptor-positive and triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(10):3310–6. DOI: 10.1245/s10434-016-5319-8
12. Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J. et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):169–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4
13. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A. et al. *BRCA1* expression modulates chemosensitivity of *BRCA1*-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2003;88(8):1285–91. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600859
14. Burness M.L., Obeid E.I., Olopade O.I. Triple negative breast cancer in *BRCA1* mutation carriers with a complete radiologic response to neoadjuvant paclitaxel: a case report. *Clin Breast Cancer* 2015;15(2):e155-8. DOI: 10.1016/j.clbc.2014.08.006
15. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1275–81. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147
16. Paluch-Shimon S., Friedman E., Berger R. et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among *BRCA1* mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(1):157–65. DOI: 10.1007/s10549-016-3800-5
17. Weaver B.A. How taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014;25(18):2677–81. DOI: 10.1091/mbc.E14-04-0916
18. Gluz O., Liedtke C., Gottschalk N. et al. Triple-negative breast cancer – current status and future directions. *Ann Oncol* 2009;20(12):1913–27. DOI: 10.1093/annonc/mdp492
19. Arun B., Bayraktar S., Liu D.D. et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in *BRCA* mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3739–46. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.2682
20. Bignon L., Fricker J., Nogues C. et al. Efficacy of anthracycline/taxane-based neo-adjuvant chemotherapy on triple-negative breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Breast J* 2018;24(3):269–77. DOI: 10.1111/tbj.12887
21. Desai N.V., Tung N.M. Medical management of newly diagnosed breast cancer in a *BRCA1/2* mutation carrier. *Breast J* 2020;26(8):1506–12. DOI: 10.1111/tbj.13972
22. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from *BRCA* mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123–34. DOI: 10.1056/NEJMoa0900212
23. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7(8):573–84. DOI: 10.1038/nrc2167
24. 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):359–63. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9
25. 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):375–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019
26. 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):359–63. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9
27. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1145–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725
28. Loibl S., O’Shaughnessy J., Untch M. et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6
29. Zhang J., Yao L., Liu Y. et al. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in *BRCA1/2*-mutated triple-negative breast cancer. *Int J Cancer* 2021;148(4):941–9. DOI: 10.1002/ijc.33234
30. Mrozek E., Kolesar J., Young D. et al. Phase II study of sequentially administered low-dose mitomycin-C (MMC) and irinotecan (CPT-11) in women with metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2008;19(8):1417–22. DOI: 10.1093/annonc/mdn154
31. Maisano R., Caristi N., Mare M. et al. Mitomycin C plus capecitabine (mixe) in anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. A multicenter phase II study. *Anticancer Res* 2007;27(4C):2871–5.
32. Holánek M., Bílek O., Nenutil R. et al. Effectiveness of neoadjuvant therapy with platinum-based agents for patients with *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations – a retrospective analysis of breast cancer patients treated at MMCI Brno. *Klin Onkol* 2019;32(Suppl. 2):31–5. DOI: 10.14735/amko2019S31
33. Banerjee S., Moore K.N., Colombo N. et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a *BRCA* mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1721–31. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3
34. Arun B.K., Han H.S., Kaufman B. et al. Efficacy and safety of first-line veliparib and carboplatin-paclitaxel in patients with HER2-advanced germline *BRCA+* breast cancer: Subgroup analysis

- of a randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2021;154:35–45. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.037
35. Diéras V., Han H.S., Kaufman B. et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in *BRCA*-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1269–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2
 36. Han H.S., Diéras V., Robson M. et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with *BRCA1/2* locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. *Ann Oncol* 2018;29(1):154–61. DOI: 10.1093/annonc/mdx505
 37. Zhu Y., Wu J., Zhang C. et al. *BRCA* mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(43):70113–27. DOI: 10.18632/oncotarget.12158
 38. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U. et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCA*ness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628–37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
 39. Byrski T., Dent R., Blecharz P. et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with *BRCA1*-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14(4):R110. DOI: 10.1186/bcr3231
 40. De Vos M., Schreiber V., Dantzer F. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art. *Biochem Pharmacol* 2012;84(2):137–46. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.03.018
 41. Cortesi L., Rugo H.S., Jackisch C. An overview of PARP inhibitors for the treatment of breast cancer. *Target Oncol* 2021;16(3):255–82. DOI: 10.1007/s11523-021-00796-4
 42. Robson M.E., Tung N., Conte P. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4):558–66. DOI: 10.1093/annonc/mdz012
 43. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753–63. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905
 44. Ayoub J.P., Wildiers H., Friedlander M. et al. Safety and efficacy of veliparib plus carboplatin/paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic or locally advanced breast cancer: subgroup analyses by germline *BRCA1/2* mutations and hormone receptor status from the phase-3 BROCADE3 trial. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211059601. DOI: 10.1177/17588359211059601
 45. Rodler E., Sharma P., Barlow W.E. et al. Cisplatin with veliparib or placebo in metastatic triple-negative breast cancer and *BRCA* mutation-associated breast cancer (S1416): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(2):162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00739-2
 46. Stefansson O.A., Hilmarsdottir H., Olafsdottir K. et al. *BRCA1* promoter methylation status in 1031 primary breast cancers predicts favorable outcomes following chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr* 2019;4(2):pkz100. DOI: 10.1093/jncics/pkz100
 47. Kawachi A., Yamashita S., Okochi-Takada E. et al. *BRCA1* promoter methylation in breast cancer patients is associated with response to olaparib/eribulin combination therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(2):323–9. DOI: 10.1007/s10549-020-05647-w
 48. Glodzik D., Bosch A., Hartman J. et al. Comprehensive molecular comparison of *BRCA1* hypermethylated and *BRCA1* mutated triple negative breast cancers. *Nat Commun* 2020;11(1):3747. DOI: 10.1038/s41467-020-17537-2
 49. Rice J.C., Ozcelik H., Maxeiner P. et al. Methylation of the *BRCA1* promoter is associated with decreased *BRCA1* mRNA levels in clinical breast cancer specimens. *Carcinogenesis* 2000;21(9):1761–5. DOI: 10.1093/carcin/21.9.1761
 50. Mo W., Liu Q., Lin C.C. et al. mTOR inhibitors suppress homologous recombination repair and synergize with PARP inhibitors via regulating SUV39H1 in *BRCA*-proficient triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(7):1699–712. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1772

Вклад авторов

Д.А. Еналдиева, П.В. Криворотко, Е.К. Жильцова: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи;
 Р.В. Донских: научное редактирование;
 Л.Ф. Шайхелисламова, Л.П. Гиголаева: анализ и интерпретация данных;
 В.Ф. Семиглазов, Е.Н. Имянитов: редактирование.

Authors' contribution

D.A. Enaldieva, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova: article writing, review of the literature on the topic of the article;
 R.V. Donskikh: scientific editing;
 L.F. Shaikhelislamova, L.P. Gigolaeva: analysis and interpretation of data;
 V.F. Semiglazov, E.N. Imyanitov: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Еналдиева / D.A. Enaldieva: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>
 П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
 Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
 Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
 Р.В. Донских / R.V. Donskikh: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>
 Л.Ф. Шайхелисламова / L.F. Shaikhelislamova: <https://orcid.org/0000-0001-9623-3877>
 Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>
 В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-0266).

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation (grand No. 22-15-0266).

Статья поступила: 09.03.2023. **Принята к публикации:** 07.07.2023.

Article submitted: 09.03.2023. **Accepted for publication:** 07.07.2023.