

Л.Д. Яценко

Обґрунтування застосування препаратів платини при лікуванні тричі негативного раку грудної залози

Національний інститут раку, Київ

Одержано 04.01.2019

Прийнято до друку 07.02.2019

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22197

Метою проведення огляду літератури став аналіз особливостей лікування пацієнок з тричі негативним раком грудної залози (РГЗ) на тлі застосування препаратів платини. **Об'єкт і методи.** Проаналізувати результати 30 публікацій останніх років, присвячених особливостям лікування хворих на РГЗ з тричі негативним фенотипом. **Результати.** Терапевтичні можливості при варіанті тричі негативного РГЗ обмежуються хіміотерапією, ефективність якої залишається нижчою у порівнянні з іншими підтипами РГЗ, що вимагає пошуку нових режимів хіміотерапії і маркерів прогнозування ефекту. При плануванні лікування тричі негативного РГЗ доводиться застосовувати нестандартні для РГЗ схеми і режими лікування, у тому числі препаратами платини. **Висновки.** Водночас даних для рекомендації використання препаратів платини як стандартної хіміотерапії при тричі негативному РГЗ сьогодні ще недостатньо, що зумовлює необхідність подальших поглиблених досліджень.

Ключові слова: тричі негативний рак грудної залози; хіміотерапія; лікування препаратами платини; відповідь на лікування; виживаність; маркери прогнозування.

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) — захворювання з істотною і навіть визначальною роллю в його пато- і морфогенезі молекулярно-генетичних факторів. У наш час для визначення адекватної тактики лікування використовується молекулярно-генетична класифікація РГЗ, запропонована С.М. Perou та співавторами (2000) [17]. Зазначена класифікація базується на виділенні за допомогою кластерного аналізу групи з 465 генів, що поділяються на 4 експресивні патерни і відповідають люмінальному А, люмінальному В, HER2/neu-позитивному і тричі негативному (ТН) РГЗ. Кожен із перерахованих молекулярно-генетичних типів характеризується особливостями відповіді пухлини на лікування і різним результатом терапії [4].

Термін «рак грудної залози з тричі негативним фенотипом» використовується для опису групи пухлин із низьким рівнем або відсутністю експресії рецепторів естрогенів, прогестерону і HER2. ТН РГЗ становить 15–20% випадків РГЗ, що діагностуються у всьому світі (близько 200 000 випадків щорічно) [26].

ТН РГЗ відрізняється від інших підтипів РГЗ набагато більш агресивним перебігом (раннє і переважно вісцеральне метастазування) і несприятливим прогнозом, характеризується більш низькими показниками виживаності та зумовлює понад 50% смертей. З іншого боку, на відміну від решти підтипів, ТН РГЗ на ранніх стадіях може бути істинно виліковним захворюванням, при якому ад'ювантна терапія не тільки віддаляє рецидив, а й дійсно знищує усі пухлинні клітини в організмі пацієнта. При ранньому ТН РГЗ у перші 3–5 років після завершення лікування ризик прогресування значно вищий, ніж за інших підтипів РГЗ, проте надалі ризик рецидиву хвороби при ТН РГЗ різко знижується, а через 7–8 років крива виживаності виходить на плато — рецидиви хвороби практично не виникають [10].

Група ТН РГЗ є абсолютно унікальною за різноманітністю морфологічних, генетичних і клінічних властивостей.

ТН РГЗ — естрогеннезалежна агресивна пухлина, яку виявляють переважно у жінок віком до 40 років. ТН РГЗ як молекулярно-генетичний тип має несприятливі клініко-морфологічні та біологічні характеристики: великі розміри пухлинних вузлів, у новоутвореннях переважає паренхіматозний компонент над стромальним, пухлини мають мономорфну будову і рідко

містять високодиференційовані тубулярні структури, в стромі виявляється різко виражена запальна інфільтрація, клітини пухлини не експресують bcl2. Водночас ТН РГЗ є найбільш сприятливим для визначення прогнозу захворювання. Саме при цьому типі пухлини виявляють клінічні і морфологічні параметри, що дозволяють прогнозувати ризик лімфогенного і гематогенного метастазування. Із ризиком лімфогенного метастазування асоційована відсутність високодиференційованих тубулярних структур і запальною інфільтрацією у стромі новоутворення, а з ризиком гематогенної дисемінації — наявність і вираженість метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів [3].

Гістологічно ТН РГЗ представлений протоковим або метопластичним морфологічним типом пухлини з низьким ступенем диференціювання, ядерним поліморфізмом, некрозами паренхіматозних структур і запальною інфільтрацією у стромі новоутворення. Імуногістохімічно визначається висока проліферативна активність, позитивна експресія HER1 (EGFR1), віментину, c-kit. Залежно від здатності експресувати цитокератини 5/6 і/або 14 ТН РГЗ підрозділяється на базальноподібний і небазальноподібний підтипи. Такі пухлини чутливі до хіміотерапії, що включає антрациклін і схеми, що містять таксани [1].

Початкова відповідь у хворих на ТН РГЗ на хіміотерапію може бути дуже хорошою, проте прогресування виникає рано і характерно для усієї підгрупи ТН РГЗ у порівнянні з люмінальними варіантами [9].

Таким чином, враховуючи агресивний характер ТН РГЗ, високу частоту метастазування, відсутність мішеней стероїдних гормонів (рецепторів естрогенів і прогестерону), високий індекс проліферації (Ki-67), негативний показник HER2/neu, терапевтичні можливості при цьому варіанті РГЗ обмежуються в основному хіміотерапією. Водночас сьогодні не існує прийнятих протоколів хіміотерапії при ТН РГЗ, у більшості випадків лікування вибирається за тими самими принципами, що і при інших підтипах РГЗ.

Ретроспективний метааналіз 46 великих клінічних досліджень (проаналізовано більше 6000 жінок із гормононегативним РГЗ) показав, що відсутність експресії рецепторів естрогенів сприяє кращій відповіді на цитотоксичну хіміотерапію [8]. У дослідженні С. Liedtke та співавторів (2008) порівняно реакцію на неоад'ювантну хіміотерапію та показник

виживаності серед пацієнток із РГЗ I—III стадій ($n=1118$) [13]. Повна морфологічна відповідь у пацієнток з ТН РГЗ становила 22% проти 11% при не ТН РГЗ. Проте, незважаючи на отриману відмінність у частоті повної морфологічної відповіді, 3-річна виживаність без прогресування (63 і 76% відповідно) і загальна виживаність (74 і 89% відповідно) були значимо нижчими у групі пацієнток з ТН РГЗ порівняно з хворими на не ТН РГЗ. У випадку досягнення повної морфологічної відповіді виживаність хворих у групах ТН РГЗ і не ТН РГЗ була зівставною ($HR=1,7$), тоді як за наявності залишкової хвороби загальна виживаність значно погіршувалася в групі ТН РГЗ ($HR=1,5$). За висновками авторів, незважаючи на продемонстровану високу безпосередню ефективність хіміотерапії, виживаність хворих на ТН РГЗ залишається нижчою порівняно з іншими підтипами РГЗ, що потребує пошуку нових режимів хіміотерапії та маркерів прогнозування ефекту [13].

У 2013 р. на II Міжнародній конференції ESO-ESMO було рекомендовано призначення препаратів платини хворим на *BRCA*-асоційований метастатичний ТН РГЗ, які вже отримували антрацикліни і таксани ад'ювантно або як першу лінію лікування метастазів ТН РГЗ [7]. Крім того, повідомлено про кращі результати лікування пацієнтів з ТН РГЗ, яким були призначені платиновмісні режими при неoad'ювантній хіміотерапії. При цьому призначення схем хіміотерапії з препаратами платини виявилось ефективнішим у пацієнтів із метастатичним ТН РГЗ, ніж у хворих з іншими фенотипами [14].

Метою проведеного нами огляду літератури став аналіз особливостей лікування пацієнток із ТН РГЗ на тлі застосування препаратів платини.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано 30 публікацій останніх років з електронних баз PubMed, eLibrary.ru, Наукова періодика України Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, фондів Національної наукової медичної бібліотеки України.

Ще у 1988 р. була продемонстрована ефективність препаратів платини у лікуванні РГЗ, коли G.W. Sledge та співавтори відмітили досягнення часткової відповіді у 47% хворих на метастатичний РГЗ на тлі терапії цисплатином як засобу першої лінії [24]. Надалі інтерес до препаратів платини відновився в 2000 р., коли була продемонстрована підвищена чутливість пухлинних клітин, що мають *BRCA*-мутації, до ДНК-ушкоджувальних агентів, у тому числі й до препаратів платини. Можлива чутливість ТН РГЗ до препаратів платини була обґрунтована тим, що *RCAl/2* герміногенні і соматичні мутації, які спричиняють геномну нестабільність і порушення репарації ДНК, у загальній групі ТН РГЗ трапляються в 90% випадків, а 80–90% *BRCA1*-мутацій припадає на базальноподібний фенотип. Наявність *BRCA*-мутацій призводить до порушення репарації ДНК і геномної нестабільності пухлинних клітин [2, 15, 25].

T. Vuyski та співавтори (2009) оцінили повну морфологічну відповідь на неoad'ювантну хіміотерапію РГЗ у 102 жінок — носіїв мутації *BRCA1*. Повну морфологічну відповідь мали 24% жінок [5]. Частота відповіді була різною: повну морфологічну відповідь відмічено в однієї (7%) з 14 жінок, які отримували циклофосфамід, метотрексат та флуороурацил; у двох (8%) із 25 жінок, які отримували доксорубіцин та доцетаксел; в 11 (22%) з 51 жінки, які отримували доксорубіцин та циклофосфамід, флуороурацил, доксорубіцин та циклофосфамід, та у 10 (83%) з 12 жінок, які отримували цисплатин. Таким чином, після лікування цисплатином зафіксовано найвищий показник повної морфологічної відповіді [5]. В іншому дослідженні авторів 10 хворих на *BRCA1*-асоційований РГЗ I—III стадії отримували чотири цикли неoad'ювантного цисплатину з наступною мастектомією та традиційною ад'ювантною хіміотерапією. Повної морфологічної відповіді досягнуто у 9 пацієнток (90%). На думку дослідників, хіміо-

терапія препаратами платини є ефективною для більшості пацієнток з *BRCA1*-асоційованим РГЗ, а подальші клінічні випробування мають визначити оптимальні схеми лікування цієї підгрупи пацієнток [6].

Фенотипічна і молекулярна схожість *BRCA*-асоційованого РГЗ і ТН РГЗ (90% *BRCA1*-асоційованого РГЗ є ТН) зумовлює актуальність препаратів платини в терапії ТН РГЗ [20]. Водночас результати досліджень, в яких оцінюють ефективність цисплатину у загальній популяції хворих на ТН РГЗ, демонструють досягнення повної морфологічної відповіді лише у 16–32% випадків [11]. У дослідженні D.P. Silver та співавторів (2010) повну морфологічну відповідь отримали 6 (22%) із 28 пацієнток з ТН РГЗ II—III стадії, включаючи пацієнток з *BRCA1*-мутаціями, на тлі монотерапії цисплатином (4 цикли цисплатину у дозі 75 мг/м² кожен 21 день) [22]. Схожі результати отримано P.D. Ryan та співавторами (2009). У дослідженні включено 51 пацієнтку з підтвердженим ТН статусом пухлини. Усім хворим призначалася терапія у режимі цисплатин 75 мг/м² (3 тиж, 4 цикли) і бевацизумаб 15 мг/кг (3 тиж, 3 цикли). На момент аналізу 46 пацієнток повністю отримали плановане лікування, а 5 продовжували терапію. Повна морфологічна відповідь була досягнута (за Miller — Payne 5) у 15% хворих (7/46), ще 22% (10/46) мали добру (за Miller — Payne 4) відповідь, проте автори відмітили високу токсичність цього режиму, у зв'язку з чим 11% жінок не отримали увесь запланований обсяг терапії (дві пацієнтки повідомляли про шум у вухах/втрату слуху, у однієї розвинулися рефрактерна гіпертензія і у двох — тромбоемболія легеневої артерії). За висновками авторів, цисплатин та бевацизумаб мають деяку активність при ТН РГЗ, про що свідчить 37% задовільних показників з морфологічною відповіддю за Miller — Payne 4 або 5 [21].

Ефективність і переносимість одночасного застосування препаратів платини зі стандартною неoad'ювантною хіміотерапією в групах хворих на ТН РГЗ і HER2-позитивний РГЗ продемонстровано в рандомізованому дослідженні G. Von Minckwitz та співавторів (II фаза GeparSixto) [30]. Обстежено 595 пацієнток, які щотижня отримували паклітаксел 80 мг/м² у комбінації з неpegільованим ліпосомальним доксорубіцином 20 мг/м² в дозоінтенсивному режимі протягом 18 тиж із додаванням або без додавання карбоплатину AUC 1,5. Пацієнти з HER2-позитивним статусом РГЗ одночасно отримували трастузумаб 6 мг/кг кожні 3 тиж/лапатиніб 750 мг/добу. Хворі на ТН РГЗ одночасно з хіміотерапією отримували бевацизумаб 15 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тиж. При аналізі отриманих результатів у групі хворих з додаванням карбоплатину частота повної морфологічної відповіді становила 46,7% порівняно з 37,2% у групі стандартної хіміотерапії. При аналізі у групі хворих на ТН РГЗ зареєстровано підвищену частоту досягнення повної морфологічної відповіді на 20% (58,7 проти 37,9% відповідно). У групі хворих із HER2-позитивним РГЗ повну морфологічну відповідь відмічали у 33,1% випадків на тлі стандартної хіміотерапії і в 36,3% — при додаванні карбоплатину. Проте режим характеризувався високою частотою побічних ефектів. Майже 50% пацієнток, які отримали карбоплатин, припинили лікування у зв'язку з вираженою токсичністю [30].

K. Tamura та співавтори (2014) оцінювали ефективність і переносимість карбоплатину в комбінації зі щотижневим призначенням паклітакселу з подальшим застосуванням хіміотерапії у режимі CEF (циклофосфамід/епірубіцин/флуороурацил). У групі хворих із HER2-негативним РГЗ, які отримали неoad'ювантну терапію в комбінації з карбоплатином, відмічене значуще підвищення частоти повної морфологічної відповіді порівняно з безплатиновим режимом. Повна морфологічна відповідь становила 31,8% у групі пацієнтів, які отримали хіміотерапію в режимі карбоплатин + паклітаксел, порівняно з 17,6% у хворих безплатинової групи. У групі хворих на ТН РГЗ повний морфологічний ефект досягав 61,2% проти з 26,3% відповідно [28].

Р. Cortazar та співавтори (2014) на підставі результатів аналізу 12 міжнародних досліджень за участю 11 955 пацієнток довели наявність кореляції між повною морфологічною відповіддю і загальною виживаністю у хворих на HER2-позитивний і ТН РГЗ, у зв'язку з чим Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (US Food and Drug Administration — FDA) визнало повну морфологічну відповідь сурогатним маркером кінцевої мети — виживаності [9].

Ефективність монотерапії метастатичного ТН РГЗ препаратами платини проаналізована у ретроспективному дослідженні В. Sirohi та співавторів (2008) [23]. У дослідження включено 155 пацієнток із поширеним РГЗ, яким призначали хімотерапію на основі препаратів платини. Відмічена тенденція до підвищення частоти загальної відповіді у групі хворих на ТН РГЗ: 41% проти 31% у пацієнток з іншими формами РГЗ. Медіана виживаності без прогресування в групі хворих на ТН РГЗ становила 6 міс проти 4 міс для не ТН РГЗ при порівняно однаковій загальній виживаності в обох групах (11 і 7 міс відповідно). Таким чином, дослідження показало статистично значуще збільшення медіани виживаності без прогресування захворювання в групі хворих із ТН РГЗ [23].

У дослідженні, що включало 143 пацієнтки з метастатичним РГЗ, 93 (63,7%) мали ТН РГЗ. L. Staudacher та співавторами (2011) встановлено вищу частоту загальної відповіді на тлі препаратів платини в групі хворих на ТН РГЗ (33,3% проти 22% при не ТН РГЗ), при цьому відмінностей у загальній виживаності і часі до прогресування не виявлено. Додавання цисплатину до метрономної хімотерапії в другій лінії лікування у хворих із метастатичним ТН РГЗ сприяло підвищенню як загальної виживаності, так і виживаності без прогресування [27].

M.L. Telli та співавтори (2015) у дослідженні II фази PrECOG 0105 представили результати платиновмісних режимів лікування при ТН РГЗ, що не включають антрацикліни або таксани. Вісімдесят пацієнток отримали неoad'ювантну хімотерапію у режимі карбоплатин АUC 2 у 1-й і 8-й дні, гемцитабін 1000 мг/м² у 1-й і 8-й дні та ініпарибу 5,6 мг/кг у 1; 4; 8-й і 11-й дні, кожний 21 день протягом 5 циклів. Одержані результати демонструють зниження відносного ризику прогресування на 41% (медіана виживаності без прогресування становила 5,9 міс проти 3,6 міс) і ризику смерті (медіана загальної виживаності сягала 12,3 міс проти 7,7 міс) [29]. Водночас отримані J. O'Shaughnessy та співавторами (2014) результати III фази дослідження, в якому оцінювали таку саму комбінацію препаратів, не підтвердили її ефективності при поширеному ТН РГЗ. Виживаність без прогресування становила 4,1 у порівнянні з 5,1 міс, загальна виживаність — 11,1 і 11,8 міс відповідно. За висновками авторів, потенційна користь додавання ініпарibu при метастатичному ТН РГЗ потребує додаткової оцінки [16].

J. Jin та співавтори (2017) підкреслюють, що деякі пацієнтки не реагують на солі платини або у них поступово розвивається хіміорезистентність, що призводить до незначного впливу чи навіть деяких несприятливих ефектів [12]. Отже, застосування препаратів платини у терапії метастатичного ТН РГЗ не супроводжується значущим підвищенням ані загальної виживаності, ані виживаності без прогресування. У більшості досліджень продемонстровано зростання виживаності без прогресування у групі хворих із *BRCA1/2*-асоційованим ТН РГЗ [18, 19].

ВИСНОВКИ

Досягнення останніх років дозволили визначити шляхи підвищення ефективності лікування РГЗ та його індивідуалізації з урахуванням біологічних властивостей пухлинних клітин. При цьому встановлена біологічна неоднорідність РГЗ, що фактично є групою захворювань із генетичними, фенотипічними відмінностями, різним прогнозом і особливостями лікувальних підходів.

Лікування пацієнток із ТН РГЗ залишається складною клінічною проблемою. ТН РГЗ є агресивним підтипом, асоційованим з обмеженими терапевтичними можливостями і поганим прогнозом при появі метастазів. При плануванні лікування цих хворих доводиться застосовувати нестандартні для РГЗ схеми і режими. Саме тому велике значення має вироблення адекватних підходів до визначення чутливості до терапії і прогнозу при ТН РГЗ, що дозволить адаптувати план лікування.

Водночас даних для рекомендування використання препаратів платини як стандартної хімотерапії при ТН РГЗ сьогодні ще недостатньо. Також додавання препаратів платини супроводжується підвищенням токсичності лікування, при цьому доказів значущого підвищення безрецидивної і загальної виживаності не отримано.

Доказовий рівень більшості досліджень недостатній, щоб відповісти на питання: чи є повна морфологічна відповідь на лікування надійним сурогатним маркером прогнозування довгострокових результатів у пацієнток із ТН РГЗ?

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Мирахмедова С., Захирова Н.Н. (2017) «Трижды негативный» (ТНР) рак молочной железы: проблемы лечения. Сб. ст. по материалам XXXIV Международ. науч.-практ. конф. European research: innovation in science, education and technology. М., Проблемы науки, с. 100–101.
2. Окружнова М.А., Жукова Л.Г. (2015) Препараты платины в лечении рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Онкогинекология, (1): 42–47.
3. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. (2007) Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии. Сиб. онкол. журн., (3): 58–63.
4. Франк Г.А., Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю. и др. (2013) Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года. Архив патологии, 75(2): 53–63.
5. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. (2010) Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J. Clin. Oncol., 28(3): 375–379.
6. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. (2009) Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res. Treat., 115(2): 359–363.
7. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. (2014) ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann. Oncol., 25(10): 1871–1888.
8. Clarke M., Coates A.S., Darby S.C. et al. (2008) Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet, 371(9606): 29–40.
9. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. (2014) Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet, 384(9938): 164–172.
10. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I. et al. (2007) Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin. Cancer Res., 13(15 Pt 1): 4429–4434.
11. Goel A.K., Nandy M., Sharma G. (2010) Cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: Exciting early results. Indian J. Med. Paediatr. Oncol., 31(3): 76–78.
12. Jin J., Zhang W., Ji W. et al. (2017) Predictive biomarkers for triple negative breast cancer treated with platinum-based chemotherapy. Cancer Biol. Ther., 18(6): 369–378.
13. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J. Clin. Oncol., 26(8): 1275–1281.
14. Liu M., Mo Q.G., Wei C.Y. et al. (2013) Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. Oncol. Lett., 5(3): 983–991.
15. Mylavaranu S., Das A., Roy M. (2018) Role of BRCA mutations in the modulation of response to platinum therapy. Front Oncol., 8: 16.
16. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Danso M.A. et al. (2014) Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. J. Clin. Oncol., 32(34): 3840–3847.
17. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 406(6797): 747–752.
18. Rediti M., Messina C. (2018) Towards treatment personalisation in triple negative breast cancer: role of platinum-based neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res. Treat. doi: 10.1007/s10549-018-4885-9.
19. Robson M. (2018) Selecting patients with triple negative breast cancer for platinum-based therapy: we still haven't found what we're looking for. Ann. Oncol., 29(8): 1609–1610.
20. Romagnolo A.P., Romagnolo D.F., Selmin O.I. (2015) BRCA1 as target for breast cancer prevention and therapy. Anticancer Agents Med. Chem., 15(1): 4–14.
21. Ryan P.D., Tung N.M., Isakoff S.J. et al. (2009) Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple negative breast cancer (TNBC): safety and efficacy. J. Clin. Oncol., 27(15 Suppl): 55.
22. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. (2010) Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. J. Clin. Oncol., 28(7): 1145–1153.
23. Sirohi B., Arnedos M., Popat S. et al. (2008) Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. Ann. Oncol., 19(11): 1847–1852.
24. Sledge G.W., Loehrer P.J. Sr., Roth B.J. et al. (1988) Cisplatin as first-line therapy for metastatic breast cancer. J. Clin. Oncol., 6(12): 1811–1814.
25. Solomon J.S., Brunnicardi C.F., Friedman J.D. (2000) Evaluation and treatment of BRCA-positive patients. Plast. Reconstr. Surg., 105(2): 714–719.
26. Song J.L., Chen C., Yuan J.P. et al. (2016) Progress in the clinical detection of heterogeneity in breast cancer. Cancer Med., 5(12): 3475–3488.
27. Staudacher L., Cottu P.H., Diéras V. et al. (2011) Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience. Ann. Oncol., 22(4): 848–856.

28. Tamura K., Hashimoto J., Tsuda H. et al. (2014) Randomized phase II study of weekly paclitaxel with or without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA HER2-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 32(15 Suppl): 1017.

29. Telli M.L., Jensen K.C., Vinayak S. et al. (2015) Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105. *J. Clin. Oncol.*, 33(17): 1895–1901.

30. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Salat C. et al. (2013) A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *J. Clin. Oncol.*, 31(15 Suppl): 1004.

Обоснование применения препаратов платины при лечении трижды негативного рака грудной железы

Л.Д. Яценко

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Целью проведения обзора литературы является анализ особенностей лечения пациенток с трижды негативным раком грудной железы (РГЖ) препаратами платины. **Объект и методы.** Проанализированы результаты 30 публикаций последних лет, посвященных особенностям лечения больных РГЖ с трижды негативным фенотипом. **Результаты.** Терапевтические возможности при этом варианте РГЖ ограничиваются химиотерапией, эффективность которой остается более низкой по сравнению с другими подтипами РГЖ, что требует поиска новых режимов химиотерапии и маркеров прогнозирования эффекта. При планировании лечения трижды негативного РГЖ приходится применять нестандартные для РГЖ схемы и режимы лечения, в том числе препаратами платины. **Выводы.** В то же время данных для рекомендации использования препаратов платины как стандартной химиотерапии при трижды негативном РГЖ сегодня еще недостаточно, что обуславливает необходимость дальнейших углубленных исследований.

Ключевые слова: трижды негативный рак грудной железы; химиотерапия; лечение препаратами платины; ответ на лечение; выживаемость; маркеры прогнозирования.

A ground of application of platinum-based therapy in patients with triple-negative breast cancer

L.D. Yatsenko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. *Aim* of the literature review is analysis of particularity of treatment of patients with triple-negative breast cancer using platinum-based therapy. **Materials and methods.** Results are analysed in 30 publications of the last years, devoted to the features of treatment of patients with triple-negative phenotype breast cancer. **Results.** Therapeutic possibilities at this variant of breast cancer are limited to the chemotherapy, efficiency of that remains lower compared with other types of breast cancer, that requires the search of the new modes of chemotherapy and markers of prognostication of effect. At planning of treatment of patients with triple-negative breast cancer has to be applied non-standard for breast cancer of regimens and modes of treatment, including by platinum-based therapy. **Conclusions.** At the same time, today there is not enough of data to recommend platinum as standard chemotherapy of patients with triple-negative breast cancer that stipulates the necessity of further deep researches.

Key words: triple-negative breast cancer; chemotherapy; platinum-based therapy; treatment response; survival rate; prognostic markers.

Адреса:

Яценко Людмила Дмитрівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (044) 257-93-64
E-mail: lux_dmitr@ukr.net

Correspondence:

Yatsenko Ludmyla
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
Tel.: (044) 257-93-64
E-mail: lux_dmitr@ukr.net