

УДК 616-006.66

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-23-31>

## ИНДОЛЕНТНЫЙ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1,2</sup>С.А.Наталенко\*, <sup>2</sup>А.А.Вахитова, <sup>2</sup>К.Е.Наталенко, <sup>1,2</sup>Р.В.Орлова

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), являясь не самым частым подтипов, обладает удивительной агрессивностью течения и низкой чувствительностью к существующим сегодня противоопухолевым лекарственным препаратам. Выявление предиктивной BRCA-мутации и назначение таргетной терапии в первых линиях лечения метастатических форм ТНРМЖ может значительно повлиять на продолжительность жизни пациентов. Клинический случай пациентки О. с BRCA-ассоциированным билатеральным метахронным раком молочных желез, демонстрирует, как важно вовремя реализовывать персонализированный подход. В ходе лечения пациентки было важно постоянно сопоставлять первоначальный морфологический профиль опухоли и клиническое течение болезни, чтобы вовремя заподозрить их несоответствие и обратиться к пересмотру операционного материала. Назначение системной лекарственной терапии с учетом генетических и иммуногистохимических особенностей опухоли позволило достигнуть длительные безрецидивные периоды в двух последовательных линиях лечения с сохранением достойного качества жизни пациентки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** трижды негативный рак молочной железы, герминальная мутация в гене BRCA1/2, талазопарив

\***Для корреспонденции:** Наталенко Софья Александровна, e-mail: 79818438953@yandex.ru.

**Для цитирования:** Наталенко С.А., Вахитова А.А., Наталенко К.Е., Орлова Р.В. Индолентный трижды негативный рак молочной железы // Клинический случай в онкологии. 2023. Т. 1, № 1. С. 23–31. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-23-31>.

© С.А.Наталенко, А.А.Вахитова, К.Е.Наталенко, Р.В.Орлова, 2023 г.

## INDOLENT TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

<sup>1,2</sup>С.А.Наталенко\*, <sup>2</sup>А.А.Вахитова, <sup>2</sup>К.Е.Наталенко, <sup>1,2</sup>Р.В.Орлова

<sup>1</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

### ANNOTATION

Triple-negative breast cancer (TNBC), while not the most frequent subtype, has a surprisingly aggressive course and low sensitivity to current antitumour drugs. Detection of predictive BRCA-mutation and administration of targeted therapy in the first lines of treatment of metastatic TNBC can significantly affect the life expectancy of patients. The clinical case of patient O. with BRCA-associated bilateral metachronous metastatic breast cancer demonstrates how important it is to implement a personalised approach in time. During the patient's treatment, it was important to constantly compare the initial morphological profile of the tumour and the clinical course of the disease in order to suspect a discrepancy and to revise the surgical material. The administration of systemic drug therapy, taking into account the genetic and immunohistochemical features of the tumour, made it possible to achieve prolonged recurrence-free periods in two consecutive lines of treatment with preservation of the patient's decent quality of life.

**KEYWORDS:** triple negative breast cancer, germline mutation in the BRCA1/2 gene, talazoparib

\***For correspondence:** Наталенко Софья Александровна, e-mail: 79818438953@yandex.ru.

**For citation:** Наталенко С.А., Вахитова А.А., Наталенко К.Е., Орлова Р.В. Индолентный трижды негативный рак молочной железы // Clinical case in oncology. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 23–31. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-23-31>.

### ВВЕДЕНИЕ

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) – это суррогатный подтипы РМЖ

подтипа злокачественных опухолей, который характеризуется отсутствием экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов

и рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (human epidermal growth factor receptor-2 – HER 2) [1]. Среди всех злокачественных опухолей молочной железы трижды негативный рак встречается в 10–15% случаев. При этом такая небольшая группа отличается разнообразием молекулярно-генетических типов [2, 3]. Несмотря на наличие патогномоничных клинических признаков чувствительности трижды негативных опухолей к определенным классам лекарственных препаратов, среди них достаточно часто встречаются опухоли, неадданные нестандартным клиническим течением. Клинические особенности ТНРМЖ – манифестация в молодом возрасте, местное рецидивирование, висцеральное метастазирование, метастазы в головной мозг, агрессивное течение. При этом пятилетняя выживаемость пациентов с этим подтипов рака молочной железы составляет около 11% [2, 4].

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ТНРМЖ демонстрирует высокую гетерогенность, которая включает 6 молекулярных подтипов: базальноподобный 1, базальноподобный 2, мезенхимальный, мезенхимальный стволовоподобный, иммуномодулирующий и люминальный андрогенэкспрессирующий [5]. В 2015 г. Бурштейн классифицировал ТНРМЖ с помощью полногеномного секвенирования 198 образцов: LAR, M, базальноподобный иммуноак-супрессивный и базальноподобный иммуноак-

и мезенхимальный стволовоподобный подтипы происходят из инфильтрирующих лимфоцитов и опухоль-ассоциированных стромальных клеток. Классификация была обновлена до 4 подтипов: базальноподобный 1, базальноподобный 2, мезенхимальный и люминальный андрогенэкспрессирующий [6]. В настоящее время в международном масштабе не существует единого диагностического стандарта для молекулярного типирования ТНРМЖ [2].

Развитие ТНРМЖ может быть опосредовано мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 (BREAST CANCER GENES 1 и 2), мутациями в ключевых генах репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) или онкосупрессорах, таких как p53, активацией специфических генов и связанных с ними путей, участвующих в пролиферации, миграции и ингибировании апоптоза клеток [3].

На сегодняшний день в клинической практике прогностической и предиктивной значимостью обладает мутация в генах BRCA, доступная для исследования в рамках общего медицинского страхования (ОМС) на территории Российской Федерации [4, 7]. Белковые продукты BRCA1 и BRCA2 регулируют многочисленные процессы, включая транскрипцию, клеточный цикл, а также пролиферацию и дифференцировку клеток. Они восстанавливают ДНК посредством гомологичной рекомбинации для поддержания генетической целостности и стабильности ДНК [8]. Примерно 15% пациентов с ТНРМЖ имеют герминалную мутацию BRCA [9]. Мутации BRCA1/2 повышают восприимчивость к препаратам платины, ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (Poly (ADP-ribose) polymerase – PARP) и другим препаратам, повреждающим ДНК [10]. Иммунотерапия в сочетании с ингибиторами PARP изучается и, по-видимому, является многообещающим методом лечения пациентов с ТНРМЖ с мутациями BRCA1/2.

Еще одним важным иммуногистохимическим маркером является экспрессия рецептора запрограммированной смерти-1 (Programmed death-ligand 1 – PD-1). Иммунная контрольная точка действует как негативный регулятор иммунной функции Т-клеток. PD-1, экспрессируемый Т-лимфоцитами, взаимодействует с лигандом запрограммированной смерти 1 на опухолевых клетках, ингибируя пролиферацию Т-клеток и ограничивая их цитотоксические способности. Подавление функции контрольной точки облегчает иммунный ответ против неопластических клеток [4, 11]. Частота экспрессии PD-L1 среди

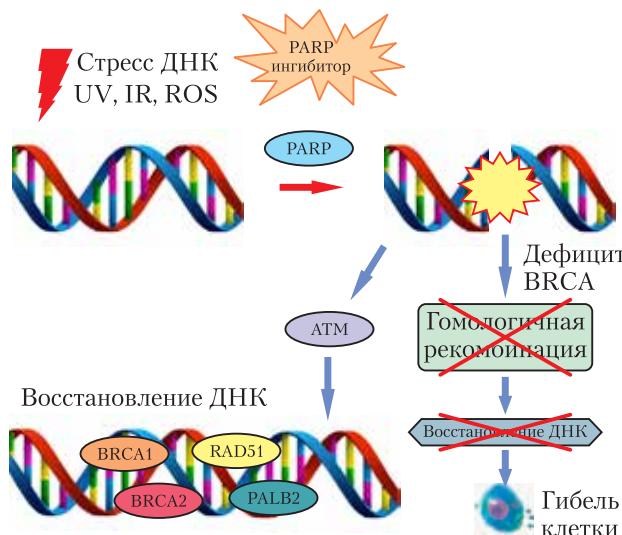


Рис. 1. Участие гена BRCA в репарации гомологичной рекомбинации [10]

Fig. 1. BRCA gene involvement in homologous recombination repair [10]

тивируемый второго типа [3]. В 2016 г. было обнаружено, что иммуномодулирующий

подтипов РМЖ относительно невысока (10–30%) по сравнению с другими новообразованиями, например, немелкоклеточным раком легкого [12]. Уровень экспрессии также различается в зависимости от стадии или подтипа рака. Самая высокая экспрессия PD-L1 наблюдается у ТНРМЖ, за которым следует HER2-положительный РМЖ. Влияние стадии на экспрессию PD-L1 более выражено при ранних стадиях рака, достигая до 60% на ранней стадии ТНРМЖ [13]. Опухолевые инфильтрирующие лимфоциты составляют часть микроокружения опухоли. Несколько исследований в условиях неоадьювантной химиотерапии продемонстрировали прогностическую и прогнозическую ценность этого маркера. По сравнению с другими типами РМЖ высокие значения опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов чаще встречаются при ТНРМЖ. Наличие как высоких показателей экспрессии инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, так и уровня экспрессии лиганда запограммированной гибели клеток 1 (PD-L1) в микроокружении ТНРМЖ делает иммунотерапию многообещающей альтернативой/дополнением к химиолучевой терапии [14].

#### **НЮАНСЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Морфологический тип опухоли, иммуногистохимические и генетические ее особенности диктуют тактику лечения как при ранних стадиях рака молочной железы, так и при метастатической распространенности. Так, с недавних пор, согласно актуальной версии международных рекомендаций NCCN (National Comprehensive Cancer Network), пациентам в ТНРМЖ II–III стадии в неоадьювантном режиме наравне со стандартным дуплетом доксорубицин + циклофосфамид (AC) может быть рекомендована комбинация пембролизумаба с карбоплатином и паклитакселом, с последующим назначением в адьювантне пембролизумаба. Включение препаратов платины в качестве неоадьювантной химиотерапии остается спорным. Несколько исследований показали увеличение частоты полных патологических ответов при включении платины, однако долгосрочные результаты остаются неизвестными. Рутинное использование препаратов платины в рамках неоадьювантной терапии ТНРМЖ может рассматриваться у тех, для кого необходимо достижение лучшего местного контроля, но при этом оптимальные последовательность химиотерапии и выбор таксанового препарата не установлены. Более того, в отдельных случаях при нали-

чии мутации в генах BRCA1/2 может быть назначен в адьювантном режиме олапарив, даже вместе с гормонотерапией [15].

Больший интерес сегодня представляют исследования, которые нашли положительный отклик и в реальной клинической практике. Например, исследование олапарива при метастатической стадии BRCA-мутированного рака молочной железы — «SOLO-1» 3-й фазы 2018 г., в котором монотерапия олапаривом сравнивалась со стандартной терапией у пациенток с мутацией BRCA и отрицательным статусом HER2. Условием включения было получение более двух линий химиотерапии. Из 302 пациентов, прошедших рандомизацию, 205 были назначены на прием олапарива, а 97 — на стандартную терапию. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше в группе олапарива, чем в группе стандартной терапии (7,0 против 4,2 мес; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,58; 95% доверительный интервал от 0,43 до 0,80;  $p<0,001$ ). Частота объективного ответа составила 59,9% в группе олапарива и 28,8% в группе стандартной терапии. При этом частота нежелательных явлений 3-й степени и выше составила 36,6% в группе олапарива и 50,5% в группе стандартной терапии, что особенно ценно в лечении метастатических опухолей! Исследование позволило считать, что для пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы и мутацией BRCA монотерапия олапаривом обеспечивает значительное преимущество по сравнению со стандартной терапией (рис. 2) [16, 17].

Затем были опубликованы результаты исследования 2-й фазы — «ABRAZO», демонстрировавшее эффективность талазопарива у носителей герминальной мутации гена BRCA при распространенном раке молочной железы. Условием включения пациентов в этот исследование было наличие в анамнезе объективного ответа на предыдущую линию с содержанием препаратов платины без прогрессирования в течение 8 нед (группа 1) или перенесение более 3 схем без платины (группа 2). Всего было включено 84 пациента: в группу 1 — 49 человек, группу 2 — 35 человек.

Частота объективных ответов составила 21% (95% доверительный интервал — ДИ, 10–35; когорта 1) и 37% (95% ДИ, 22–55; когорта 2). Медиана продолжительности ответа составила 5,8 и 3,8 мес соответственно. Наиболее

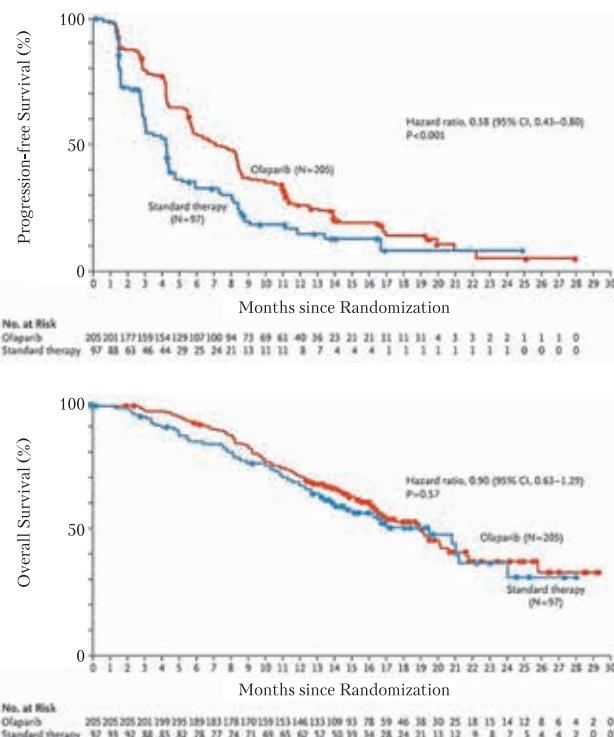


Рис. 2. Графики выживаемости без

прогрессирования и общей выживаемости пациентов с наличием мутации в гене BRCA на фоне назначения олапарива в сравнении со стандартной химиотерапией [16]

Fig. 2. Progression-free survival and overall survival graphs of patients with BRCA gene mutation on olaparib versus standard chemotherapy [16]

распространенными нежелательными явлениями (НЯ) всех степеней были анемия (52%), утомляемость (45%) и тошнота (42%). НЯ, связанные с приемом талазопариба, привели к отмене препарата у 3 (4%) пациентов. Талазопарив продемонстрировал многообещающую противоопухолевую активность у пациентов с распространенным раком молочной железы и мутацией гена BRCA [18].

Затем результаты 3-й фазы сравнения талазопариба со стандартными режимами химиотерапии для BRCA-мутированного метастатического рака молочной железы укрепили его позиции. 287 пациентам был назначен прием талазопариба, а 144 — стандартная терапия. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше в группе талазопариба, чем в группе стандартной терапии (8,6 против 5,6 мес; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,54; 95% доверительный интервал (95% ДИ) от 0,41 до 0,71;  $p<0,001$ ). Промежуточный медианный коэффициент риска смерти составил 0,76 (95% ДИ от 0,55 до 1,06;  $p=0,11$  (57% прогнозируемых собы-

тий). Частота объективного ответа была выше в группе талазопариба, чем в группе стандартной терапии (62,6% против 27,2%; отношение шансов 5,0; 95% ДИ от 2,9 до 8,8;  $p<0,001$ ). Гематологические нежелательные явления 3–4-й степени (в первую очередь анемия) наблюдались у 55% пациентов, получавших талазопарив, и у 38% пациентов, получавших стандартную терапию; негематологические нежелательные явления 3-й степени наблюдались у 32% и 38% пациентов соответственно (рис. 3) [19].

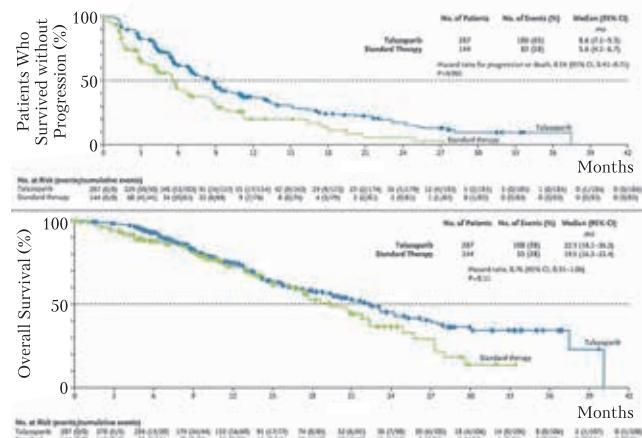


Рис. 3. Графики выживаемости без

прогрессирования и общей выживаемости пациентов с наличием мутации в гене BRCA на фоне назначения талазопариба в сравнении со стандартной химиотерапией

Fig. 3. Progression-free survival and overall survival of patients with BRCA gene mutation on talazoparib versus standard chemotherapy

Что касается иммунотерапии для метастатического ТНРМЖ, то одной из широко применяемых в течение нескольких лет является комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселом. Этот режим появился в наших руках благодаря исследованию «IMpassion130».

В каждую группу этого достаточного масштабного исследования включен 451 пациент. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,2 мес в группе атезолизумаба и наб-паклитаксела по сравнению с 5,5 месяцами в группе плацебо с наб-паклитакселом (отношение рисков прогрессирования или смерти 0,80; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,69 до 0,92;  $p=0,002$ ). Среди пациентов с PD-L1-позитивными опухолями медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5 и 5,0 мес соответственно (отношение рисков 0,62; 95% ДИ от 0,49 до 0,78;  $p<0,001$ ). Медиана общей выживаемости составила 21,3 мес

в группе атезолизумаба и наб-паклитаксела и 17,6 мес в группе плацебо в сочетании с наб-паклитакселом (отношение рисков смерти 0,84; 95% ДИ от 0,69 до 1,02;  $p=0,08$ ). Среди пациентов с PD-L1-позитивными опухолями медиана общей выживаемости составила 25,0 и 15,5 мес соответственно (отношение рисков 0,62; 95% ДИ от 0,45 до 0,86). Таким образом, можно смело заключить, что режим атезолизумаба в сочетании с наб-паклитакселом обладает преимуществом во времени без прогрессирования среди пациентов с метастатическим трижды негативным раком молочной железы как с отрицательной экспрессией PD-L1, так и с положительной экспрессией PD-L1 [17, 20].

#### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка О., 45 лет из города Сургута обратилась в Центр противоопухолевой терапии Городского клинического онкологического диспансера за консультативной помощью. Со слов пациентки, впервые рак правой молочной железы был выявлен в 2005 г. Тогда пациентка обратилась в онкологический диспансер по месту жительства, где сначала была обследована. Установлен диагноз рак правой молочной железы pT2N1M0. К сожалению, в предоставленной медицинской документации гистологический тип опухоли не был указан, однако исходя из информации о проведенном лечении, можно заключить, что опухоль была гормонпозитивной. Лечение пациентки было комплексным в соответствии с актуальными на тот момент рекомендациями и состояло из неоадъювантной химиотерапии по схеме циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил (CMF) радикальной мастэктомии 21.02.2005 г., адъювантной химиотерапии по схеме CMF, дистанционной лучевой терапии на области операционного рубца и регионального оттока. После завершения комплексного лечения 01.04.2005 г. была выполнена овариэктомия и назначена гормонотерапия летрозолом до 2011 года.

Пациентка находилась под активным наблюдением после завершения гормонотерапии, пока в 2015 г. самостоятельно не обнаружила опухолевое образование в левой молочной железе. На этот раз пациентка обратилась за специализированной помощью в один из онкологических центров города Санкт-Петербург. Установлен диагноз: рак левой молочной железы cT2N2M0. Данные предоперационного морфологического статуса опухоли утеряны. Вновь было проведено комплексное лечение, начатое с неоадъювантной химиотера-

пии (НАПХТ) по схеме АС в количестве 4 циклов с последующим введением 12 циклов паклитаксела. Достигнутый эффект — частичный регресс. Далее последовало хирургическое лечение в объеме подкожной мастэктомии слева с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцей в комбинации с экспандером. По результатам исследования операционного материала определен морфологический статус опухоли: инвазивный низкодифференцированный протоковый рак левой молочной железы, с метастазом в 1 из 5 подмышечных лимфузлов, гормон-положительный (уровень эстрогеновых рецепторов 8 баллов, прогестероновых рецепторов 8 баллов), Her2 — отрицательный, индекс Ki-67 — 30%. Тогда же методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была выявлена мутация в гене BRCA 1. Далее была назначена дистанционная лучевая терапия до СОД 40 Гр и гормонотерапия эксеместаном.

Первый местный рецидив слева возник в октябре 2016 г. При дообследовании биопсия не выполнялась, лечение было хирургическим с последующей химиолучевой терапией: ДЛТ + цисплатин № 3.

Ровно через год в ноябре 2017 г. возник второй местный рецидив слева с отсутствием висцеральных метастазов (рис. 4). После иссечения опухолевого образования и его патоморфологического исследования стало известно об изменении гормонального стату-

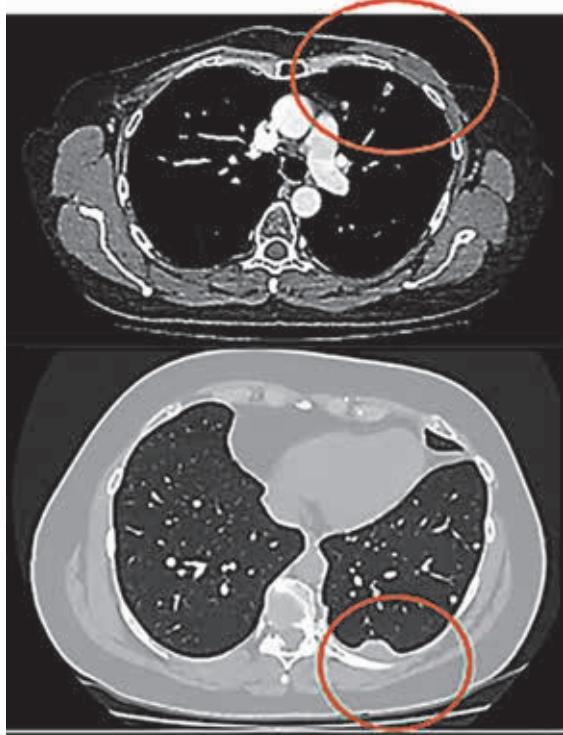


Рис. 4. Местный рецидив № 2 (фото из личного архива автора)

Fig. 4. Local recurrence No. 2 (photo from the author's personal archive)

са опухоли. На этот раз опухоль оказалась трижды негативным раком молочной железы: низкодифференцированный инвазивный рак, Ki-67 — 80%, экспрессия рецептора HER 2, эстрогена и прогестерона не выявлена. После верификации опухоли была проведена ДЛТ до СОД 30 Гр и начата первая линия монокимотерапии (МХТ) капецитабином, которая продолжалась 6 мес.

До возникновения прогрессирования заболевания прошло всего полгода и в июле 2018 г., помимо третьего местного рецидива, при контрольном инструментальном обследовании были обнаружены новые очаги: один в паракостальной плевре в проекции лопаточной линии на уровне Th5–6 и множественные очаги в средней и нижней долях правого легкого (рис. 5).



**Рис. 5.** Новые очаги в грудной полости  
**Fig. 5.** New foci in the thoracic cavity

Лечащим врачом принято решение пересмотреть весь операционный материал с целью уточнения морфологического статуса опухоли. По результатам исследования операционного материала первичной опухоли молочной железы и последующих двух рецидивов установлено, что изначально опухоль была трижды негативной. Учитывая распространенность патологического процесса и рецепторный статус опухоли, с июля 2018 по сентябрь 2019 г. пациентка получила 8 циклов химиотерапии 2-й линии по схеме: доцетаксел + карбоплатин с эффектом частичный регресс (–50%) (рис. 6).

Эффект сохранялся еще 7 мес, при этом статус пациентки оставался неизменным – ECOG 0.

В марте 2019 г. местный рост опухоли возобновился – четвертый местный рецидив (рис. 7). Выбранный метод лечения – курс ДЛТ на область местного рецидива СОД 30 Гр.

Пациентка обратилась в Городской онкологический диспансер в апреле 2019 г., предъявляя

жалобы на очередной местный рецидив опухоли молочной железы в области операционного рубца, умеренные боли в левой части груди, умеренную слабость, периодические головокружения, снижение аппетита. С учетом сохраняющихся отдаленных метастаз в обоих легких лечение могло быть только системным. Наличие мутации в гене BRCA 1 наконец стало решающим в определении тактики лечения! С 2017 г. известно преимущество PARP-ингибиторов перед стандартной химиотерапией в лечении HER2-негативных опухолей молочной железы. Более того, наивысшая достоверность различия была достигнута как раз при терапии трижды негативного рака молочной железы [16].

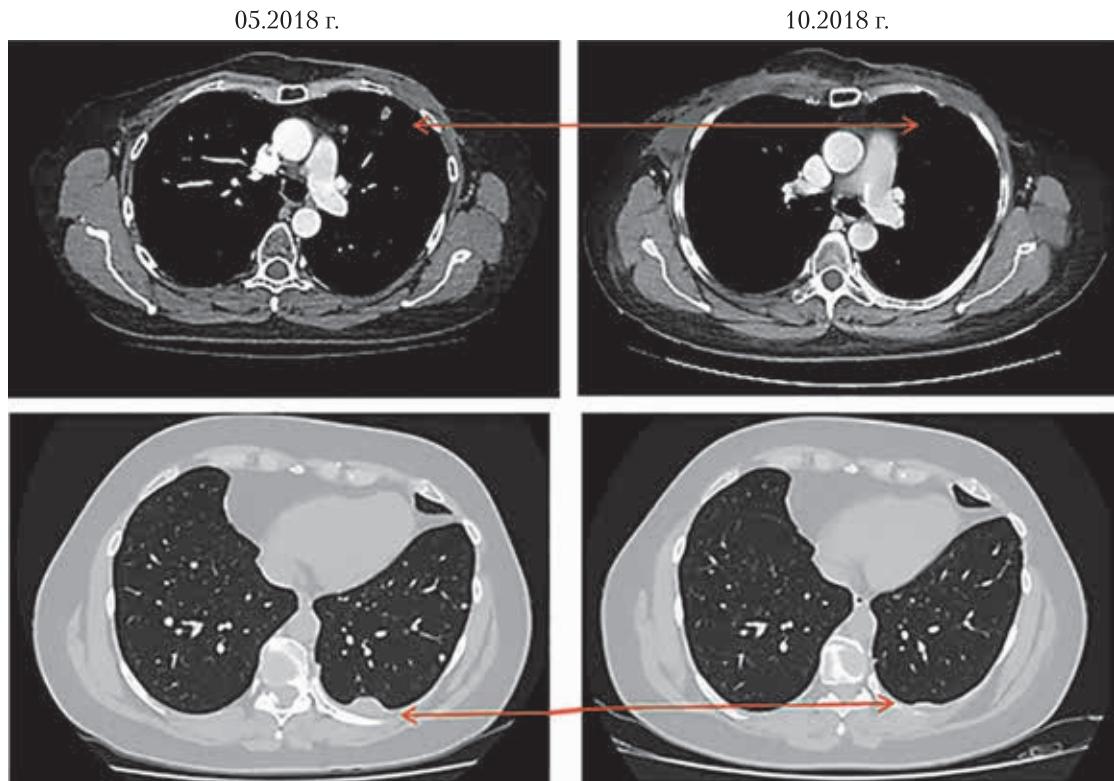
На момент обращения пациентки в ГКОД в городе Санкт-Петербурге действовала программа расширенного доступа таблетированного препарата талазопариб. Больная полностью соответствовала условиям доступа и поэтому незамедлительно была включена в программу.

Лекарственная терапия 3-й линии талазопарибом в монорежиме началась в апреле 2019 г. и продолжалась 8 мес. Следует отметить, что проведение таргетной терапии сопровождалось гематологической токсичностью: анемия II–IV ст., нейтропения II ст, требующей по условиям протокола прерывания приема препарата и редукции доз.

Но учитывая неоднократную лучевую терапию в анамнезе, этиологию гематологической токсичности можно считать смешанной.

Очередное прогрессирование болезни случилось в декабре 2019 г. (рис. 8). Через 8 мес от начала таргетной терапии возник местный рецидив слева размером 46×40 мм и появились метастазы в регионарных и внутригрудных лимфатических узлах. Важно сказать, что 8 мес стабилизации более чем соответствовали ожидаемым срокам [16, 17].

Тем не менее пришло время сделать нелегкий выбор из достаточного количества возможных вариантов лекарственной терапии. Еще на момент первичного обращения пациентке было рекомендовано выполнить ИГХ-исследование для определения экспрессии PD-L-рецептора. Согласно проведенному исследованию, в опухоли экспрессия PD-L составила 10%. Очевидно, что при описанной распространенности опухолевого процесса показана системная терапия. При этом соматический статус пациентки на протяжении всего лечения ECOG 1, индолентное течение болезни, отсутствие сопутствующих патологий не ограничивали в принятии решения.



**Рис. 6.** Достигнутый эффект на фоне 2-й линии химиотерапии  
**Fig. 6.** The achieved effect on the 2<sup>nd</sup> line of chemotherapy

Резистентность опухоли к стандартной терапии химиопрепаратами и таргетной терапии нового поколения требовала принципиально иного класса препаратов. Все это подтолкнуло к решению назначить 4-ю линию лекарствен-

вновь в ноябре 2020 г. После пациентка перенесла еще 4 линии системного лечения, однако уже ни на одной не удалось достичь объективного ответа, да и продолжительность каждой была не более 3 мес. Общая выживае-



**Рис. 7.** Местный рецидив № 3 (фото из личного архива автора)

**Fig. 7.** Local relapse No. 3 (photo from the author's personal archive)

ной терапии по схеме атезолизумаб + наб-паклитаксел. С декабря 2019 г. начато проведение назначенной комбинации с клинически положительным эффектом. Продолжительность этой линии составила 11 мес, что оказалось самым продолжительным безрецидивным периодом в анамнезе пациентки. Более того, благодаря выбранному дуплету удалось достичь частичного регресса опухолевых очагов. Но, к сожалению, прогрессирование случилось



**Рис. 8.** Местный рецидив № 4 (фото из личного архива автора)

**Fig. 8.** Local relapse No. 4 (photo from the author's personal archive)

мость составила 72 мес. Да, это потрясающий показатель, превосходящий статистические данные. Но никто не знает, каким он был бы, оказалась пациентка на пути персонализированного лечения раньше.

#### Вывод

Клиническая практика показывает, как по-разному могут протекать опухоли, объединенные в один биологический тип «трижды негативный рак молочной железы». Их отличие

заключается не только в чувствительности к лекарственным препаратам, но и в агрессивности течения. Клинический случай подчеркивает важность повторных биопсий и иммуногистохимических исследований при рецидивах РМЖ, обращает внимание на обязательное определение статуса мутации в генах

BRCA1 и BRCA2 так как это основательно влияет на возможности лекарственной терапии и ее эффект. Направленность онколога на персонализированное лечение в рамках сегодняшних возможностей может быть ключом к успеху в решении непростых клинических задач.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anders C., Carey L.A. Understanding and Treating Triple-Negative Breast Cancer // *Oncology (Williston Park)*. 2008. Vol. 22, No. 11. P. 1233–1243.
2. Tong C.W., Wu M., Cho W.C., To K.K. Recent advances in the treatment of breast cancer // *Frontiers in Oncology*. 2018. Vol. 8. P. 227.
3. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M. et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer // *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21, No. 7. P. 1688–1698.
4. Харитонова А.А., Смирнова И.А., Киселева М.В. Современные подходы в лечении трижды негативного рака молочной железы // *Исследования и практика в медицине*. 2019. Т. 7, № 1. С. 55–65. [Kharitonova A.A., Smirnova I.A., Kiseleva M.V. Modern approaches to the treatment of triple negative cancer mammary gland. *Research and practice in medicine*. 2019, Vol. 7, No. 1, pp. 55–65 (In Russ.)].
5. Yin L., Duan J.-J., Bian X.-W., Yu S.-c. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress // *Breast Cancer Research*. 2020. Vol. 22, No. 1. P. 1–13.
6. Lehmann B.D., Jovanović B., Chen X. et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: Implications for neoadjuvant chemotherapy selection // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No. 6. e0157368.
7. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» / Ассоциация онкологов России/ Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»/ Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» / Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2021. 122 с. [Clinical recommendations “Breast cancer” / Association of Oncologists of Russia / All-Russian public organization “Russian Society of Clinical Oncology” / All-Russian public organization “Russian Society of Oncomammologists” / Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. 122 p. (In Russ.)].
8. Przybytkowski E., Davis T., Hosny A. et al. An immune-centric exploration of BRCA1 and BRCA2 germline mutation related breast and ovarian cancers // *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 1–16.
9. Ji G., Bao L., Yao Q. et al. Germline and tumor BRCA1/2 pathogenic variants in Chinese triple-negative breast carcinomas // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021. Vol. 147, No. 10. P. 2935–2944.
10. Faraoni I., Graziani G. Role of BRCA mutations in cancer treatment with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors // *Cancers*. 2018. Vol. 10, No. 12. P. 487.
11. Stanowska O., Kuczkiewicz-Siemion O., Dębowska M., Olszewski WP., Jagiełło-Grusfeld A., Tysarowski A., Prochorec-Sobieszek M. PD-L1-Positive High-Grade Triple-Negative Breast Cancer Patients Respond Better to Standard Neoadjuvant Treatment-A Retrospective Study of PD-L1 Expression in Relation to Different Clinicopathological Parameters // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, No. 19. P. 5524.
12. Mehanna J., Haddad F.G.H. Eid R., Lambertini M., Kourie H.R. Triple-negative breast cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape // *International Journal of Women's Health*. 2019. Vol. 11. P. 431–437.
13. Wang C., Zhu H., Zhou Y., Mao F., Lin Y., Pan B., Zhang X., Xu Q., Huang X., Sun Q. Prognostic Value of PD-L1 in Breast Cancer: A Meta-Analysis // *Breast Journal*. 2017. Vol. 23. P. 436–443.
14. Targeting Triple Negative Breast Cancer: Is P53 the Answer? / Turner N., Moretti E., Siclari O., Migliaccio I., Santarpia L., D’Incalci M., Piccolo S., Veronesi A., Zambelli A., Sal G.D. et al. // *Cancer Treatment Reviews*. 2013. Vol. 39. P. 541–550.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology «Breast Cancer» / Version 4.2023. March 23.
16. Robson M., Im S.-A., Senkus E. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377. P. 523–533.
17. Семиглазова Т.Ю., Лубенникова Е.В., Болотина Л.В., Орлова Р.В., Моисеенко Ф.В., Авраменко А.И., Артемьева Е.В., Бороздина С.А., Вахитова А.А., Волков Н.М., Ганьшина И.П., Джалилова Ш.А., Жукова Л.Г., Каспаров Б.С., Качмазов А.А., Клименко В.В., Корниецкая А.Л., Мещеряков А.А., Пайчадзе А.А., Полторацкий А.Н., Рябишшина О.Е., Степанова М.Л., Имянитов Е.Н. Отечественный многоцентровой опыт применения талазопариба в лечении больных brca-ассоциированным метастатическим раком молочной железы// *Медицинский совет*. 2020. № 20. С. 143–149. [Semiglazova T.Yu., Lubennikova E.V., Bolotina L.V., Orlova R.V.,

- Moiseenko F.V., Avramenko A.I., Artemyeva E.V., Borozdina S.A., Vakhitova A.A., Volkov N.M., Ganshina I.P., Jalilova Sh.A., Zhukova L.G., Kasparov B.S., Kachmazov A.A., Klimenko V.V., Kornietskaya A.L., Meshcheryakov A.A., Paichadze A.A., Poltoratsky A.N., Ryabishina O.E., Stepanova M.L., Imenitov E.N. Domestic multicenter experience of using talazoparib in the treatment of patients with brca-associated metastatic breast cancer. *Medical advice*. 2020, No. 20, pp. 143–149 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-143-149.
18. Turner N.C., Telli M.L., Rugo H.S. et al. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO) // *Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 25, No. 9. P. 2717–2724.
19. Robson M., Im S.-A., Senkus E. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation // *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377. P. 523–533.
20. Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer // *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 379. P. 2108–2121.

#### Сведения об авторах:

*Наталенко Софья Александровна* – 3.1.6, аспирант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: 79818438953@yandex.ru; SPIN 8636–2022; ORCID 0000–0003–1363–4451;

*Вахитова Альмира Альбертовна* – 3.1.6, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 12 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: alberdovna@mail.ru; ORCID 0000–0003–1321–3657;

*Наталенко Кирилл Евгеньевич* – 3.1.6, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 11 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: natalenko.kirill@gmail.com;

*Орлова Рашида Вахидовна* – 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova\_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458.

#### Information about the authors:

*Natalenko Sofia Aleksandrova* – 3.1.6, postgraduate student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State University»; 199106, St. Petersburg, V.O. 21-line, 8a; oncologist, Department of Antitumour Drug Therapy No. 10, St. Petersburg State Budgetary Health Care Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, 56 Veteranov Ave, St. Petersburg; e-mail: 79818438953@yandex.ru. SPIN 8636–2022 ORCID 0000–0003–1363–4451;

*Vakhitova Almira Albertovna* – 3.1.6, oncologist, Antitumour Drug Therapy Department No. 12, St. Petersburg State Budgetary Health Care Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, 56, Veteranov Avenue; e-mail: alberdovna@mail.ru. ORCID 0000–0003–1321–3657;

*Natalenko Kirill Evgenyevich* – 3.1.6, oncologist, Department of Antitumour Drug Therapy No. 11, St. Petersburg State Budgetary Health Care Institution «City Clinical Oncological Dispensary»; 198255, St. Petersburg, 56 Veteranov Avenue; e-mail: natalenko.kirill@gmail.com. SPIN 5074–2023; ORCID: 0009–0008–4582–4878;

*Orlova Rashida Vakhidovna* – 3.1.6, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head. Department of Oncology, St. Petersburg State University; Ch. clinical oncology specialist, City Clinical Oncology Centre; e-mail: orlova\_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contributions.** All authors met the ICMJE authorship criteria.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests:** the authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 17.11.2023.