

Опыт применения талазопариба при агрессивном течении BRCA2-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы: клиническое наблюдение

А.С. Царева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>, tsarevaas1997@yandex.ru

Е.В. Лубенникова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

А.А. Румянцев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Е.В. Глазкова³, <https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>, mdglazkova@gmail.com

И.П. Ганьшина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8, стр. 2

Резюме

Медиана общей выживаемости при метастатическом трижды негативном РМЖ составляет около 12–14 мес. Долгое время единственной опцией лечения данного подтипа опухоли, вне зависимости от иммунологических и генетических характеристик, оставалась химиотерапия. Не определены однозначные алгоритмы терапии, последовательность использования химиотерапевтических режимов остается на усмотрении лечащего врача. В настоящее время впечатляющие данные клинических исследований по использованию иммунотерапии и таргетной терапии ингибиторами PARP находят отражение в современных рекомендациях, повышая шансы больных на продление жизни и сохранение ее высокого качества. Так, использование иммунотерапии в первой линии лечения PD-L1-позитивных опухолей позволила впервые за долгие годы значительно повысить общую выживаемость пациентов. А использование ингибиторов PARP у носителей герминальных мутаций BRCA1/2 не только достоверно продлевает выживаемость без прогрессирования, но и улучшает показатели качества жизни в сравнении со стандартными режимами химиотерапии. Выигрыш отмечается в т. ч. и у пациентов с агрессивным течением болезни: с поражением висцеральных органов и ЦНС. Наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2, поражение ЦНС и висцеральных органов ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом и значимым сокращением продолжительности жизни. Однако полноценная диагностика до начала лечения, правильное планирование терапии и использование современных возможностей позволяет улучшить результаты лечения. В статье рассмотрены возможные опции терапии метастатического ТНРМЖ, отражены современные рекомендации по использованию иммуно- и таргетной терапии. Приведено клиническое наблюдение лечения пациентки со значимо отягощенным анамнезом и агрессивным течением ТНРМЖ. При наличии висцеральных метастазов, поражении головного мозга и раннем прогрессировании после первичного лечения пациентка получает терапию уже в течение двух лет, сохраняя при этом удовлетворительное качество жизни.

Ключевые слова: талазопариб, PARP-ингибиторы, метастатический рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, таргетная терапия, химиоиммунотерапия, мутации BRCA1/2

Для цитирования: Царева А.С., Лубенникова Е.В., Румянцев А.А., Глазкова Е.В., Ганьшина И.П. Опыт применения талазопариба при агрессивном течении BRCA2-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2023;17(11):158–165. <https://doi.org/10.21518/ms2023-247>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using talazoparib in the aggressive course of BRCA2-associated triple-negative breast cancer: a clinical observation

Anastasia S. Tsareva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>, tsarevaas1997@yandex.ru

Elena V. Lubennikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Alexey A. Rumyantsev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Elena V. Glazkova³, <https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>, mdglazkova@gmail.com

Inna P. Ganshina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Bldg. 2, Sosensky Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 108814, Russia

Abstract

The median overall survival for patients with metastatic triple-negative breast cancer is about 12-14 months. Chemotherapy has been the only treatment option for this tumour subtype for a long time, irrespective of immunological and genetic characteristics. Straightforward therapy algorithms have not been defined, and the optimum sequencing of chemotherapy regimens is left to the discretion of the attending physician. Today, impressive findings from clinical studies on the use of immunotherapy and targeted therapy for cancer using PARP inhibitors reflect in current guidelines, raising the chances of patients to prolong life and maintain its high quality. Thus, the use of immunotherapy as first-line treatment of PD-L1-positive tumours allowed to significantly increase the overall survival of patients for the first time in many years. And the use of PARP inhibitors in carriers of BRCA1/2 germline mutations not only significantly prolongs progression-free survival, but also improves quality of life versus standard chemotherapy regimens. The benefit is also observed in patients with an aggressive course of the disease such as damage to the visceral organs and the central nervous system. The presence of BRCA1/2 germline mutations in the genes, damage to the CNS and visceral organs is associated with an extremely unfavourable prognosis and a significant decline in life expectancy. However, a high-quality diagnosis before initiation of treatment, creating proper treatment plans and the use of modern opportunities can improve the outcomes of treatment. The article discusses possible treatment options for metastatic TNBC, reflects current guidelines on the use of immuno- and targeted therapy. A clinical case report of the treatment of a patient with a significantly aggravated history and an aggressive course of TNBC is presented. The patient with visceral metastases, brain damage and early progression after primary treatment has been receiving therapy for two years, while maintaining a satisfactory quality of life.

Keywords: talazoparib, PARP inhibitors, metastatic breast cancer, triple negative breast cancer, chemotherapy, targeted therapy, chemoimmunotherapy, BRCA1/2 mutations

For citation: Tsareva A.S., Lubennikova E.V., Rumyantsev A.A., Glazkova E.V., Ganshina I.P. Experience of using talazoparib in the aggressive course of BRCA2-associated triple-negative breast cancer: a clinical observation. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(11):158–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-247>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Тройной негативный рак молочной железы (ТНPMЖ) характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), полным отсутствием или низкой экспрессией рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2). Составляет примерно 15% всех случаев рака молочной железы [1, 2]. Такие опухоли отличаются высокой частотой метастазирования и быстрым развитием химиорезистентности. Даже у пациентов, заболевание которых было диагностировано на ранней стадии, в 25% случаев наступает рецидив с отдаленным метастазированием. Для пациентов с метастатическим ТН PMЖ (ТНмPMЖ) медиана общей выживаемости (ОВ) составляет около 12 мес., при этом менее 20% пациентов живут дольше 4 лет, что резко контрастирует с другими молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы [3].

Согласно мировым данным, ежегодно диагностируется около 1 млн случаев заболевания PMЖ, 170 000 из которых приходится на тройной негативный вариант [4]. Значительную долю пациентов с ТНPMЖ составляют женщины в возрасте до 35 лет, чернокожие женщины также сталкиваются с более высокой частотой заболевания и непропорционально высоким уровнем смертности. Важно отметить, что данный подтип PMЖ наиболее распространен у пациентов, являющихся носителями мутаций в гене *BRCA1* [5].

Только у 5% пациентов с ТНPMЖ диагностируется метастатическое заболевание *de novo*, тогда как у большинства наступает рецидив после первичного лечения. Метастатический ТНPMЖ – заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом, ограниченными опциями лечения и неопределенными терапевтическими алгоритмами. Достижения в лекарственном лечении HER2-позитивного PMЖ привели к клиническим результатам, сходным с таковыми при люминальных подтипах заболевания, однако прогресс в лечении тройного негативного PMЖ идет намного медленнее [6].

Молекулярно-биологические особенности данного подтипа PMЖ определяют его уникальный клинический фенотип, который характеризуется склонностью к метастазированию во внутренние органы, включая легкие, печень, и головной мозг, более редким поражением костной ткани [7]. Хорошо известно, что данный подтип опухоли по своей природе высоко чувствителен к химиотерапии, но, к сожалению, также склонен к быстрому развитию резистентности и прогрессированию заболевания [8]. Учитывая отсутствие мишеней для применения эндокринотерапии, таргетной терапии, химиотерапия остается основой лечения метастатического ТНPMЖ.

Многолетнее изучение различных химиотерапевтических препаратов при лечении ТНPMЖ демонстрирует неутешительные результаты. Существует значительная клиническая потребность в новых, более эффективных методах лечения, которые бы приводили к длительным

ремиссиям в этой когорте больных. Наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* при распространенном ТНМРМЖ ассоциировано с еще более неблагоприятным прогнозом [9–11]. Однако внедрение в практику нового класса препаратов – PARP-ингибиторов делает возможным применение таргетной терапии у больных с данными мутациями.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Иммунотерапия, таргетные препараты, конъюгаты лекарственных средств активно изучаются и включаются в подходы к лечению пациентов с ТНМРМЖ.

Исследования ранних фаз при метастатическом ТНМРМЖ показали, что использование монотерапии иммуноонкологическими препаратами эффективно у части пациентов [12–16]. Впоследствии акцент был смещен на изучение комбинированной химиоиммунотерапии, использование которой в ранних линиях лечения привело к улучшению показателей выживаемости.

Результаты выживаемости пациентов с ТНМРМЖ оценены в шести крупных рандомизированных исследованиях III фаз. В одном из исследований сравнивались платиновая и бесплатиновая химиотерапия [17], в двух исследованиях оценивалось использование PARP-ингибиторов [18, 19], в трех – эффект от использования иммунотерапии [20–22]. Все исследования, кроме одного [21], показали улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе лечения по сравнению с контрольной группой или плацебо, что внесло вклад в формирование современных рекомендаций по лечению пациентов с ТНМРМЖ.

Однако увеличение показателей ОВ зафиксировано только для комбинаций химиотерапии с иммунотерапией в I линии лечения больных с экспрессией PD-L1 на иммунокомпетентных клетках, что и нашло отражение в современных клинических рекомендациях.

Иммунотерапия в лечении тройного негативного рака молочной железы

Первой зарегистрированной комбинацией стало применение атезолизумаба с наб-паклитакселом на основе результатов клинического исследования IMpassion130. В данное исследование III фазы включались пациенты с ТНМРМЖ, ранее не получавшие лечение по поводу метастатического заболевания [22]. Пациенты рандомизировались в группы терапии: «атезолизумаб + наб-паклитаксел» или «плацебо + наб-паклитаксел», лечение продолжалось до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Первичными конечными точками были ВБП (в ИТТ- (intention-to-treat) популяции и PD-L1-положительной подгруппе) и ОВ (в ИТТ-популяции; при достижении конечной точки результат был бы проверен в PD-L1-положительной подгруппе). Стоит отметить, что первоначально планировалось

участие 350 пациентов, а первичной конечной точкой была определена ВБП. Однако в ходе исследования набор был расширен до 900 пациентов с целью оценки ОВ в качестве первичной конечной точки. Для оценки экспрессии PD-L1 использовался клон антител SP142 (VENTANA, Roche Diagnostics). В исследование рандомизировано 902 пациента в пропорции 1:1. В PD-L1-позитивную подгруппу вошли 369 больных (40,9%): 185 пациентов в группу «атезолизумаб + наб-паклитаксел» и 184 – в группу «плацебо + наб-паклитаксел». При медиане наблюдения 12,9 мес. в анализе ИТТ-популяции медиана ВБП составила 7,2 мес. при применении атезолизумаба по сравнению с 5,5 мес. в контрольной группе (ОР прогрессирования или смерти 0,80; 95% ДИ: 0,69–0,92; $p = 0,002$); среди пациентов с PD-L1-позитивными опухолями медиана ВБП составила 7,5 мес. и 5,0 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,49–0,78; $p < 0,001$).

Анализ ИТТ-популяции не продемонстрировал достоверных различий в показателях ОВ. Медиана ОВ составила 21,0 мес. в группе терапии «атезолизумаб + наб-паклитаксел» и 18,7 мес. в группе плацебо (ОР 0,87; 95% CI, 0,75–1,02; $p = 0,077$). Несмотря на иерархический дизайн исследования, не предполагающий проведения поданализа в стратифицированных группах в отсутствие статистической разницы в ИТТ-популяции, показатели ОВ все же были оценены в PD-L1-положительной когорте. Абсолютная разница составила 7,5 мес.; 25,4 мес. – в группе атезолизумаба против 17,9 мес. в группе плацебо (ОР 0,67; 95% ДИ, 0,53–0,86).

Тем временем в исследовании со схожим дизайном, но с использованием в качестве химиотерапевтического агента паклитаксела – Impassion131 – не удалось достичь статистически значимых различий в показателях выживаемости [21]. Критерии включения были идентичны исследованию IMpassion130, но первичной конечной точкой была ВБП, оцененная сначала в PD-L1-позитивной популяции, затем в популяции ИТТ, ОВ была выбрана в качестве вторичной конечной точки. В PD-L1-позитивной подгруппе пациентов не наблюдалось значимого улучшения ВБП на терапии атезолизумабом (6 мес. против 5,7 мес. в группе плацебо; ОР 0,82, 95% ДИ: 0,6–1,12). Также не выявлено существенных различий в ВБП в общей популяции (5,7 мес. против 5,6 мес.). Промежуточный анализ ОВ также не продемонстрировал достоверных различий в двух группах (28,3 мес. в группе плацебо против 22,1 мес. в группе атезолизумаба (ОР 1,12, 95% ДИ: 0,76–1,65) или в популяции ИТТ (22,8 мес. против 19,2 мес.; ОР 1,11; 95% ДИ: 0,87–1,42). Результатом этого исследования стало предупреждение FDA о недопустимости использования атезолизумаба в комбинации с паклитакселом при ТНМРМЖ.

Ряд клинических рекомендаций исключил комбинации с атезолизумабом при РМЖ в связи с отсутствием необходимой доказательной базы.

Второй иммуноонкологический препарат, одобренный для применения при ТНМРМЖ с экспрессией PD-L1, – пембролизумаб. Так, в плацебо-контролируемом рандо-

мизированном исследовании III фазы KEYNOTE-355 оценивалась эффективность добавления пембролизумаба к химиотерапии по выбору врача (наб-паклитаксел, паклитаксел, гемцитабин/карбоплатин) в первой линии лечения неоперабельного местнораспространенного или метастатического ТНПМЖ [20]. Первичными конечными точками были ВБП и ОВ у пациентов с экспрессией PD-L1 CPS-10 и более и CPS -1 и более. Экспрессия PD-L1 оценивалась с методом ИГХ с клоном 22C3 (DACO). При медиане наблюдения 44,1 мес. в подгруппе CPS-10 медиана ОВ составила 23,0 мес. в группе комбинированной с пембролизумабом терапии и 16,1 мес. – в контрольной группе (ОР 0,73; 95%; ДИ: 0,55–0,95; $p = 0,0185$). В подгруппе CPS-1 значимых различий в ОВ получено не было.

PARP-ингибиторы в лечении BRCA1/2-ассоциированного метастатического рака молочной железы

Эффективность терапии PARP-ингибиторами подтверждена двумя крупными исследованиями III фазы, в которых оценивалось использование талазопариба и олапариба в сравнении с химиотерапией по выбору врача при лечении распространенного BRCA-ассоциированного РМЖ. Несмотря на схожесть дизайнов исследований, есть некоторые различия в критериях включения. Так, в исследование талазопариба EMBRACA [18] допускались пациенты с тремя линиями предшествующей химиотерапии, статусом ECOG 2 и безрецидивным интервалом после окончания неоадьювантной или адьювантной терапии препаратами платины не менее 6 мес. В исследовании OlympiAD [19] олапариб оценивался у пациентов с двумя линиями предшествующей химиотерапии, статусом ECOG до 1 и безрецидивным интервалом после окончания неоадьювантной или адьювантной терапии препаратами платины не менее 12 мес. Распределение между трижды негативным и люминальным HER2-фенотипами в исследованиях было приблизительно поровну. Медиана ВБП в обоих исследованиях была выше в группе PARP-ингибиторов по сравнению с контрольными группами, причем польза их применения была эквивалентной в подгруппах трижды негативного и люминального РМЖ.

Так, в исследовании EMBRACA медиана ВБП в группе талазопариба была выше, чем у пациентов в группе стандартной химиотерапии (8,6 мес. против 5,6 мес.; ОР 0,54; 95% ДИ: 0,41–0,71; $P < 0,0001$). Частота объективных ответов (ЧОО) составила 62,6% (95% ДИ: 55,8–69,0) среди пациентов, получавших талазопариб, и 27,2% (95% ДИ: 19,3–36,3) среди тех, кто получал химиотерапию по выбору врача, а у 5,5% пациентов в группе талазопариба наблюдался полный клинический ответ в сравнении с группой стандартной терапии, в которой таких пациентов не было. Также в различных подгрупповых анализах [23–25] показана высокая эффективность талазопариба у пациентов с висцеральными метастазами и поражением ЦНС. Наиболее распространенными нежелательными явлениями в группе талазопариба была анемия, усталость и тошнота.

Терапия PARP-ингибиторами значительно превосходила стандартную химиотерапию по показателям ВБП и ЧОО вне зависимости от линии терапии, распространенности болезни, подтипа опухоли, но статически значимого улучшения ОВ при применении олапариба и талазопариба получено не было. Однако запланированный поданализ исследования OlympiAD для пациентов, получающих терапию в первой линии, продемонстрировал значимое увеличение ОВ до 22,6 мес. против 14,7 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,55; 95% ДИ: 0,33–0,95). 3-летняя ОВ составила 40,8% для группы олапариба против 12,8% для группы стандартной терапии [26]. Учитывая имеющиеся данные о статистически значимом преимуществе в ВБП, ЧОО/ЧКЭ и сохранении высокого качества жизни по сравнению со стандартными вариантами химиотерапии, представляется целесообразным использование PARP-ингибиторов в более ранних линиях терапии, преимущественно до назначения химиотерапии.

В настоящее время проводятся клинические исследования PARP-ингибиторов в сочетании с иммунотерапией и другими комбинациями химиопрепаратов, целью которых является преодоление резистентности и улучшение результатов лечения таких пациентов.

Таким образом, у всех пациентов с распространенным тройным негативным раком молочной железы перед началом лечения должны быть оценены: экспрессия PD-L1 на опухолевом материале и наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2 для назначения иммунотерапии и терапии PARP-ингибиторами соответственно.

В случае ТНМРМЖ для пациенток с PD-L1-позитивными опухолями (CPS 10 и более или более 1% по SP-142) терапией выбора I линии является химиоиммунотерапия, учитывая данные об улучшении показателей ОВ. Для пациенток с mBRCA-ассоциированным PD-L1-негативным мРМЖ, опцией выбора I линии терапии являются PARP-ингибиторы. Для носителей BRCA1/2 мутаций с PD-L1+-опухолями последовательность терапии обсуждается, по имеющимся данным эффективность PARP-ингибиторов не снижается после проведенной иммунотерапии. Стандарт проведения последующих линий не определен и представляется последовательным использованием различных химиотерапевтических режимов на усмотрение врача.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В данной публикации мы поделимся собственным опытом применения талазопариба у пациентки с BRCA2-ассоциированным трижды негативным метастатическим раком молочной железы.

В мае 2019 г. пациентке N 50 лет был установлен и морфологически верифицирован диагноз: «рак левой молочной железы T2N0M0, трижды негативный подтип (инфильтративно протоковый G3, РЭ-Об., РП-Об., Her2 – 1+, Ki67 – 85%). По данным маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) в молочной железе – опухолевый узел 2,6 x 1,5 см, патологические региональные лимфатические узлы не определялись.

Учитывая гистологический подтип и размер опухоли, на первом этапе в опухоль была установлена R-контрастная метка, после чего проведена неоадьювантная химиотерапия в режиме: 4 цикла dose-dense AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², каждые 2 нед. не фоне Г-КСФ), затем 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² + карбоплатин AUC-2. При контрольном обследовании после завершения блока химиотерапии отмечалась частичная регрессия опухоли до 0,6 см (по данным УЗИ). На втором этапе в ноябре 2019 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии слева с сохранением грудных мышц, миопластикой. В связи с выявлением мутации в гене *BRCA2* пациентке одномоментно выполнена профилактическая мастэктомия справа. При гистологическом исследовании: в ткани молочной железы полный лечебный патоморфоз опухоли, в 10 удаленных лимфатических узлах – без метастазов. Завершающим этапом лечения планировалась лучевая терапия на переднюю грудную стенку слева и регионарные зоны лимфооттока. Однако на предлучевой разметке, по данным компьютерной томографии (КТ), в первом межреберье слева был выявлен увеличенный лимфатический узел. При цитологическом исследовании получены клетки рака. Для оценки распространенности опухолевого процесса в феврале 2020 г. выполнена ПЭТ/КТ, по данным исследования на уровне хрящевого отрезка второго ребра парастернально слева отмечался измененный л/узел с гиперфиксацией РФП. Учитывая отсутствие иных проявлений болезни, в марте 2020 г. пациентке проведено повторное хирургическое вмешательство в объеме торакоскопической парастеральной лимфодиссекции слева. При гистологическом исследовании: лимфатический узел размером 1,5 см с метастазом низкодифференцированного рака, соответствующего протоковому раку молочной железы, без признаков лечебного патоморфоза. ИГХ: РЭ-Об., РП-16., Her2 – 0, Ki67 – 48%. Пациентке проведена дистанционная лучевая терапия на область послеоперационного рубца слева и зоны регионарного лимфооттока (18 фракций, СОД 45 Гр). Учитывая вышеописанное, послеоперационная стадия болезни была расценена как урТОН2М0, и пациентке был рекомендован прием капецитабина (2–2,5 г/м²/сут, дни 1–14, цикл 21 день) в адьювантном режиме. Однако терапия препаратом осложнилась ладонно-подошвенным синдромом 2-й степени, в связи с чем пациентка отказалась от продолжения химиотерапии в мае 2020 г. после 3 циклов лечения и оставалась под динамическим наблюдением.

При контрольном обследовании в ноябре 2020 г. данных за прогрессирование болезни не получено, и в связи с ранее выявленной мутацией в гене *BRCA2* пациентке выполнена профилактическая двусторонняя тубовариоэктомия.

Спустя 13 мес. от окончания первичного лечения, по данным ПЭТ/КТ, в июне 2021 г. диагностировано прогрессирование болезни: метастатическое поражение легких, лимфатических узлов средостения, плевры.

В связи с техническими сложностями биопсию выявленных изменений выполнить не удалось. На материале первичной опухоли была выявлена экспрессия PD-L1 клоном SP142. В связи с полученными результатами с августа 2021 г. пациентке проведено 9 циклов терапии первой линии в режиме: атезолизумаб 1680 мг, день 1 + наб-паклитаксел 100 мг/м², дни 1, 8, 15, цикл 21 день. Уже после 2 циклов терапии зафиксирована частичная регрессия опухолевых очагов (-75%). Однако в связи с развившимся лекарственным пневмонитом иммунотерапия была завершена в феврале 2022 г. Лечение продолжалось в монорежиме наб-паклитакселем по апрель 2022 г. Таким образом, длительность терапии I линии составила 8 мес.

При контрольном обследовании в апреле 2022 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания: продолженный рост имеющихся очагов, появление новых очагов в легких. Учитывая наличие мутации в гене *BRCA2*, в качестве терапии второй линии выбрана терапия PARP-ингибитором талазопарибом (1 мг x 1 раз в сутки, внутрь, ежедневно). С мая 2022 г. пациентка начала прием PARP-ингибитора. Лечение переносила удовлетворительно, отмечалась гематологическая токсичность 1-й степени (анемия 1-й степени, тромбоцитопения 1-й степени), редукции дозы препарата не потребовалось.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика в рамках стабилизации. Однако в сентябре было диагностировано метастатическое поражение головного мозга (ГМ). В связи с чем проведена стереотаксическая лучевая терапия на 5 очагов в ГМ, терапия талазопарибом продолжена, учитывая картину стабилизации по экстракраниальным очагам. В декабре 2022 г. по данным ПЭТ/КТ отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров очагов в легких. Терапия талазопарибом, длительность которой составила суммарно 7 мес., была завершена по причине прогрессирования заболевания.

С декабря 2022 г. в течение 4 мес. пациентка получает 3-ю линию терапии эрибулином (1,4 мг/м², дни 1, 8, цикл 21 день). На момент подготовки статьи – без данных за прогрессирование, эффект – стабилизация болезни.

Важно отметить, что анамнез пациентки N значимоотягощен онкологическими заболеваниями: мать – колоректальный рак, отец – рак пищевода, бабушка по линии отца – рак пищевода, бабушка по линии матери – рак эндометрия, родная сестра – рак молочной железы, рак тела матки.

Во время проведения I этапа неоадьювантной химиотерапии пациентке N к нам обратилась ее родная сестра, у которой также был диагностирован рак молочной железы T4N1M0, но другого суррогатного подтипа: нелюминальный Her2-позитивный вариант. По поводу чего в 2019–2020 гг. она получила комплексное лечение: на первом этапе неоадьювантная химиотерапия (4 цикла AC + 4 цикла доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб), после чего хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии справа (гистологически: полный лечебный патоморфоз, pCR), профилактической мастэктомии

слева. Дистанционная лучевая терапия на грудную стенку и зоны регионарного лимфооттока справа (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) и адъювантная таргетная терапия трастузумабом до года суммарно. После завершения основного лечения, с профилактической целью также была выполнена лапароскопическая двусторонняя сальпингоооариэктомия. Пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования болезни до 2022 г., когда по данным УЗИ органов малого таза был выявлен полип эндометрия, при оценке которого в динамике визуализировался патологический кровоток. Выполнено раздельное диагностическое выскабливание (РДВ), при гистологическом исследовании получена умеренно дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. При комплексном обследовании данных за отдаленное метастазирование не получено, в связи с чем в июле 2022 г. пациентке выполнена лапароскопическая экстирпация матки. При гистологическом исследовании: умеренно дифференцированная эндометриоидная карцинома. Учитывая распространенность опухолевого процесса, морфологический вариант опухоли и объем выполненного хирургического вмешательства, дальнейшее лечение показано не было, и пациентка находилась под динамическим наблюдением. Однако в связи с появлением боли в правой гипогастальной области было выполнено контрольное обследование и по данным ПЭТ/КТ от февраля 2023 г. выявлен рецидив болезни в малом тазу: мягкотканное образование по брюшине с тяжами к культе влагалища размерами 2,6 x 2,0 см, интимно прилегающее к передней поверхности нижней трети правого мочеточника. В марте 2023 г. пациентка прооперирована в объеме удаления рецидивной опухоли в малом тазу, резекции правого мочеточника с формированием уретероцистоанастомоза. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований: морфоиммунофенотип опухолевых клеток не противоречит эндометриоидной аденокарциноме. После обсуждения на онкологическом консилиуме пациентке планируется проведение адъювантной химиотерапии.

Отягощенный семейный анамнез, носительство мутации *BRCA2* реализовались у родных сестер в виде злокачественных опухолей с агрессивным течением и низким ответом на стандартную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, наша пациентка получает терапию по поводу метастатического тройного негативного РМЖ в течение 23 мес., значительно пережив медиану ОВ при данном подтипе болезни в 12–14 мес.

Опираясь на данные клинических исследований, на первом этапе лечения предпочтение было отдано химиоиммунотерапии, т. к. эта опция значимо увеличивает продолжительность жизни больных.

В качестве второй линии лечения выбрана патогномичная терапия для *BRCA*-ассоциированного мРМЖ – терапия PARP-ингибитором Талазопарибом. Важно, что

у пациентки отмечался длительный, в течение 7 мес., клинический ответ. Благодаря данной терапии был достигнут контроль над болезнью с сохранением высокого качества жизни, учитывая таблетированную форму препарата и отсутствие значимой токсичности. Так, в исследовании EMBRACA было показано статистически значимое улучшение общего состояния и качества жизни больных в сравнении с исходными для талазопарибора в отличие от статистически значимого ухудшения этих показателей в группе стандартной терапии (3,0 [95% ДИ: 1,2–4,8] против -5,4 [95% ДИ: -8,8, -2,0]); $p < 0,0001$) [27].

Также важно отметить, что у пациентки во время терапии талазопарибом было выявлено метастатическое поражение головного мозга. В вышеупомянутом исследовании EMBRACA примерно у 15% пациентов определялись очаги в ГМ. Подгрупповые анализы [23] показали, что пациенты с метастазами в центральную нервную систему (ЦНС) имели выигрыш в мВБП при применении талазопарибора по сравнению с химиотерапией (ОР 0,32 [95% ДИ: 0,15–0,68; $p = 0,0016$]) и более высокую ЧОО 63,2% против 15,8% соответственно (ОР 8,95 [95% ДИ: 1,86–52,26]; $p = 0,0013$). В рамках дополнительного поданализа исследования EMBRACA также показано, что у пациентов, которые имели поражение ГМ на момент начала терапии, клинический ответ в виде стабилизации интракраниальных очагов составил 69,7% в группе талазопарибора по сравнению с 33,3% в группе химиотерапии по выбору врача. Медиана продолжительности ответа по интракраниальным проявлениям также была значимо выше в группе талазопарибора (5,0 мес. против 2,1 мес.) [23].

Анализируя данное клиническое наблюдение, важно отметить, что у нашей пациентки мутация в гене *BRCA2* была выявлена на ранних этапах лечения. До начала лечения метастатической болезни определена экспрессия PD-L1, это позволило спланировать стратегию лекарственной терапии, что значимо отразилось на продолжительности жизни больной с агрессивным течением ТНРМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатический ТНРМЖ, в особенности ассоциированный с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*, по-прежнему остается агрессивным заболеванием, поражающим преимущественно молодых пациенток.

Долгое время единственной опцией лечения оставалась последовательная химиотерапия. Однако данные исследований демонстрируют впечатляющие результаты использования иммунотерапии и таргетной терапии ингибиторами PARP и дарят надежду на продление жизни больных. Это отразилось на современных стандартах диагностики и лечения данной патологии. Так, всем пациентам с ТНРМЖ до начала терапии следует определять экспрессию PD-L1 на опухолевом материале. Использование химиоиммунотерапии в первой линии лечения PD-L1-позитивных опухолей позволяет улучшить

не только показатели выживаемости без прогрессирования, но и повысить общую выживаемость.

Несмотря на крайне неблагоприятный прогноз пациентов с BRCA-ассоциированным трижды негативным РМЖ, внедрение в практику PARP-ингибиторов позволило значимо улучшить результаты лечения данной группы больных. Своевременное генетическое тестирование позволяет назначить препараты в ранних линиях терапии, когда выигрыш в эффективности максимальный, в т. ч. для пациентов с висцеральными метастазами и поражением ЦНС. Таким образом, все пациенты

с Her2-негативным метастатическим РМЖ должны тестироваться на носительство мутаций BRCA1/2 как можно раньше.

В представленном клиническом наблюдении терапия талазопарибом у молодой пациентки с агрессивным течением BRCA2-ассоциированного ТНМРМЖ позволила длительно контролировать болезнь при сохранении высокого качества жизни.



Поступила / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2023

Принята в печать / Accepted 12.06.2023

Список литературы / References

- Perou C.M., Sørli T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S., Rees C.A. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–752. <https://doi.org/10.1038/35021093>.
- Costa R.L.B., Gradishar W.J. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract*. 2017;13(5):301–303. <https://doi.org/10.1200/jop.2017.023333>.
- Liu Y., Xin T., Huang D.Y., Shen W.X., Li L., Lv Y.J. et al. Prognosis in very young women with triple-negative breast cancer: retrospective study of 216 cases. *Med Oncol*. 2014;31(12):222. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0222-2>.
- Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>.
- Sørli T., Wang Y., Xiao C., Johnsen H., Naume B., Samaha R.R., Børresen-Dale A.L. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:1–15. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-127>.
- Howlander N., Cronin K.A., Kurian A.W., Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(6):619–626. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0627>.
- Yao Y., Chu Y., Xu B., Hu Q., Song Q. Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer. *Biosci Rep*. 2019;39(6):BSR20190288. <https://doi.org/10.1042/BSR20190288>.
- Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L., Gatti L., Moore D.T., Collichio F. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329–2334. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>.
- Liu M., Xie F., Liu M., Zhang Y., Wang S. Association between BRCA mutational status and survival in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(3):591–605. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06104-y>.
- Easton D.F., Ford D., Bishop D.T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1995;56(1):265–271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1801337>.
- Ford D., Easton D.F., Stratton M., Narod S., Goldgar D., Devilee P. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):676–689. <https://doi.org/10.1086/301749>.
- Cortés J., Lipatov O., Im S.A., Gonçalves A., Lee K.S., Schmid P. et al. KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol*. 2019;30:859–860. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.010>.
- Emens L.A., Cruz C., Eder J.P., Braith F., Chung C., Tolane S.M. et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):74–82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4224>.
- Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C., Berger R., Gupta S., Geva R. et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460–2467. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.8931>.
- Dirix L.Y., Takacs I., Jerusalem G., Nikolinakos P., Arkenau H.T., Forero-Torres A. et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):671–686. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5>.
- Adams S., Schmid P., Rugo H.S., Winer E.P., Loirat D., Awada A. et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019;30(3):397–404. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517>.
- Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., Kearnaghan S., Kilburn L., Gazinska P. et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24:628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>.
- Litton J.K., Huvrutz S.A., Mina L.A., Rugo H.S., Lee K.H., Gonçalves A. et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526–1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>.
- Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.A., Senkus E., Xu B. 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):558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>.
- Cortés J., Rugo H.S., Cescon D.W., Im S.A., Yusuf M.M., Gallardo C. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–226. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202809>.
- Miles D., Gligorov J., André F., Cameron D., Schneeweiss A., Barrios C. et al. IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(8):994–1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801>.
- Emens L.A., Adams S., Barrios C.H., Diéras V., Iwata H., Loi S. et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021;32(8):983–993. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.355>.
- Litton J.K., Ettl J., Huvrutz S.A., Martin M., Roche H., Lee K.H. et al. Clinical outcomes in patients (pts) with a history of central nervous system (CNS) metastases receiving talazoparib (TALA) or physician's choice of chemotherapy (PCT) in the phase 3 EMBRACA trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl.):1090–1090. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.1090.
- Rugo H.S., Ettl J., Huvrutz S.A., Gonçalves A., Lee K.H., Fehrenbacher L. et al. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4(1):pkz085. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz085>.
- Gonçalves A., Eiermann W., Rugo H.S., Ettl J., Huvrutz S.A., Yerushalmi R. et al. EMBRACA: Efficacy and safety in comparing talazoparib (TALA) with physician's choice of therapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (aBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm); BRCA1/BRCA2 subgroup analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(8 Suppl.):viii96–viii97. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy272.294>.
- Robson M.E., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2023;184:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.031>.
- Ettl J., Quek R.G.W., Lee K.H., Rugo H.S., Huvrutz S., Gonçalves A. et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(9):1939–1947. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy257>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина**

Концепция и дизайн исследования – **А.С. Царева**

Написание текста – **А.С. Царева, Е.В. Лубенникова, А.А. Румянцев**

Сбор и обработка материала – **А.С. Царева, А.А. Румянцев, Е.В. Глазкова**

Обзор литературы – **А.С. Царева, Е.В. Лубенникова**

Перевод на английский язык – **А.С. Царева**

Анализ материала – **Е.В. Глазкова, И.П. Ганьшина**

Редактирование – **И.П. Ганьшина, А.А. Румянцев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina**

Study concept and design – **Anastasiya S. Tsareva**

Text development – **Anastasiya S. Tsareva, Elena V. Lubennikova, Alexey A. Rumyantsev**

Collection and processing of material – **Anastasiya S. Tsareva, Alexey A. Rumyantsev, Elena V. Glazkova**

Literature review – **Anastasiya S. Tsareva, Elena V. Lubennikova**

Translation into English – **Anastasiya S. Tsareva**

Material analysis – **Elena V. Glazkova, Inna P. Ganshina**

Editing – **Inna P. Ganshina, Alexey A. Rumyantsev**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina**

Информация об авторах:

Царева Анастасия Сергеевна, врач-ординатор отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ординатор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; tsarevaas1997@yandex.ru

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lubennikova@yandex.ru

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Глазкова Елена Владимировна, к.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8, стр. 2; mdglazkova@gmail.com

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ganshinainna77@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya S. Tsareva, Resident Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Resident Physician, Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; tsarevaas1997@yandex.ru

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4, Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

Elena V. Glazkova, Cand. Sci. (Med.), Chief of Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Bldg. 2, Sosensky Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 108814, Russia; mdglazkova@gmail.com

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ganshinainna77@mail.ru