

Для цитирования: Константинова В.В., Дашян Г.А., Ахмедов Р.М., Белоусов А.М. Полный патоморфологический регресс местнораспространенного трижды негативного рака молочной железы после неоадьювантной химиотерапии: клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(4): 186–193. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-186-193
For citation: Konstantinova V.V., Dashyan G.A., Ahmedov R.M., Belousov A.M. Pathological complete response of locally advanced triple-negative breast cancer: case report. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(4): 186–193. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-186-193

ПОЛНЫЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГРЕСС МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.В. Константинова, Г.А. Дашян, Р.М. Ахмедов, А.М. Белоусов

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9.

Аннотация

Актуальность. Трижды негативный рак молочной железы является наиболее агрессивным молекулярным подтипом среди злокачественных опухолей молочной железы. Из-за высокой пролиферативной активности опухолевых клеток и отсутствия мишеней для таргетной терапии основным методом в комплексном лечении данного подтипа является своевременное и обоснованное назначение неоадьювантной химиотерапии. Оптимальное время начала неоадьювантной химиотерапии определяется как менее 8 нед, превышение этого периода может влиять на эффективность лечения, а также приводить к местному или системному прогрессированию опухолевого процесса. Достижение полного патоморфологического регресса на фоне неоадьювантной химиотерапии обеспечивает снижение относительного риска рецидива более чем на 70 %, что, в свою очередь, ведет к значимому улучшению долгосрочной выживаемости данной когорты пациентов. **Описание клинического случая.** Пациентка 32 лет обратилась в клинику спустя 15 мес после постановки диагноза трижды негативного рака молочной железы. На протяжении 15 мес пациентка лечилась методами альтернативной медицины, и на момент обращения зарегистрирован выраженный местный рост опухоли с массивным распадом, симптомами опухолевой интоксикации и нутритивных нарушений. На фоне симптоматической и поддерживающей терапии проведена неоадьювантная химиотерапия: 12 циклов паклитаксел + карбоплатин в еженедельном режиме с последующими 4 циклами доксорубицин + циклофосфамид в дозоуплотненном режиме. На фоне лечения отмечается выраженная положительная динамика в виде значительного уменьшения размера опухоли, улучшения общего состояния больной. Клинически значимых побочных эффектов, потребовавших госпитализации или редукции дозы препарата, не наблюдалось. По завершении неоадьювантного этапа лечения пациентке выполнена радикальная мастэктомия по Madden слева. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала достигнут полный патоморфологический регресс первичной опухоли и регионарных лимфоузлов. В адьювантном режиме назначена дистанционная лучевая терапия. Спустя 3 года после постановки диагноза и 1,5 года после завершения комплексного лечения пациентка продолжает жить полноценной жизнью и планирует отсроченную реконструкцию удаленной левой молочной железы с аугментационной маммопластикой справа. **Заключение.** Данный клинический случай демонстрирует редкий вариант массивного местного прогрессирования трижды негативного рака молочной железы с полным патоморфологическим регрессом после неоадьювантной химиотерапии спустя 15 мес после постановки диагноза.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, полный патоморфологический регресс, неоадьювантная химиотерапия, дозоуплотненный режим.

PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE OF LOCALLY ADVANCED TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER: CASE REPORT

V.V. Konstantinova, G.A. Dashyan, R.M. Ahmedov, A.M. Belousov

N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University
7–9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Background. Triple-negative breast cancer is the most aggressive molecular subtype among breast malignancies. Due to the high proliferative activity of tumor cells and the lack of targets for targeted therapy, neoadjuvant chemotherapy plays the main role in complex treatment of this subtype. The optimal time to start neoadjuvant chemotherapy is defined as less than 8 weeks. Delays in time to treatment initiation may adversely affect treatment outcomes, as well as cause local or systemic disease progression. Achieving complete pathological response after neoadjuvant chemotherapy reduces the relative risk of relapse by more than 70 %, which, in turn, leads to a significant improvement in long-term survival of these patients. **Description of the clinical case.** A 32-year-old woman came to the clinic 15 months after being diagnosed with triple-negative breast cancer. The patient was treated with alternative medicine methods for 15 months, and upon admission to the hospital, the patient had pronounced local tumor growth with massive decay, tumor lysis syndrome and nutritional disorders. We decided to perform neoadjuvant chemotherapy: 12 cycles of weekly paclitaxel + carboplatin, followed by 4 cycles of dose-dense doxorubicin + cyclophosphamide. Chemotherapy resulted in a significant reduction in tumor size and improvement of health status of the patient. There were no clinically significant side effects requiring hospitalization or dose reduction. Upon completion of neoadjuvant treatment, the patient underwent mastectomy. The histological examination revealed a complete pathological response of the primary tumor and regional lymph nodes. The patient underwent adjuvant external beam radiation therapy. The patient is alive 3 years after diagnosis and 1.5 years after treatment completion. She plans delayed breast reconstruction with contralateral breast augmentation. **Conclusion.** This is a rare case of locally advanced triple-negative breast cancer with pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy 15 months after diagnosis.

Key words: breast cancer, triple-negative breast cancer, pathological complete response, neoadjuvant chemotherapy, dose-dense regimen.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих десятилетий занимает лидирующие позиции в заболеваемости женщин по всему миру и до сих пор остается одной из главных причин смертности от онкологических заболеваний [1]. Столкнувшись с онкологическим диагнозом, многие пациенты впадают в отчаяние и ищут дополнительные методы лечения вместо стандартной терапии рака. Специалисты альтернативной медицины зачастую предлагают полное излечение от болезни и отсутствие побочных эффектов, что подталкивает пациентов отказаться от общепринятых методов лечения. L.M. Kemppainen et al. [2] проанализировали использование комплементарной и альтернативной медицины в Европе за 2018 г. и сделали вывод, что более 25 % населения Европы регулярно прибегают к неофициальной медицине для лечения менее серьезных заболеваний, таких как боль в шее и аллергия, которую некоторые врачи назначают в качестве плацебо с небольшим количеством побочных эффектов.

В большинстве случаев пациенты обращаются к альтернативной медицине в дополнение

к стандартному противоопухолевому лечению, например, для коррекции психоэмоционального состояния, депрессии и болевого синдрома, несмотря на слабую доказательную базу и отсутствие стандартизированных подходов в этой области [3]. Однако нередки случаи полного отказа от официального лечения в пользу альтернативных методов, что приводит к местному или системному прогрессированию основного заболевания и представляет угрозу жизни пациента.

Время до лечения (time-to-treatment, TTT) в последние годы все больше привлекает внимание исследователей и становится важным прогностическим фактором в лечении рака молочной железы. Этот показатель определяется как период от постановки диагноза или первичной консультации до начала специфического лечения. Известно, что увеличение времени до лечения достоверно ассоциировано со снижением общей и безрецидивной выживаемости [4]. В ретроспективном исследовании A.C. Polverini et al. (2016), включающем 420 792 пациентки, пролеченных хирургическим путем на первом этапе, показано увеличение времени от постановки диагноза до хирургического

лечения в зависимости от стадии РМЖ. Увеличение времени до хирургического лечения >12 нед связано со снижением общей выживаемости (отношение рисков (hazard ratio, HR) 1,14, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,09–1,20). При стратификации по стадиям у пациенток с РМЖ I стадии, получавших лечение в течение 8–12 нед (HR 1,07, 95 % ДИ 1,02–1,13) и >12 нед (HR 1,19, 95 % ДИ 1,11–1,28), а также у пациенток с РМЖ II стадии, получавших лечение через >12 нед (HR 1,16, 95 % ДИ 1,08–1,25), наблюдалось снижение общей выживаемости по сравнению с больными, пролеченными менее чем через 4 нед после постановки диагноза [5].

В настоящее время системному лечению более агрессивных молекулярных подтипов РМЖ, таких как трижды негативный и HER2-позитивный, отводится первостепенная роль, поэтому оптимальная тактика лечения в таких случаях включает в себя проведение неоадьювантной системной терапии. Влияние времени от постановки диагноза до начала неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) изучалось D. Livingston-Rosanoff et al. [6]. В анализ включено 12 806 пациенток с РМЖ I–III стадии; среднее время от первоначального диагноза до начала НАХТ составило 4 нед, более 90 % пациенток начали лечение в течение 8 нед после постановки диагноза, независимо от молекулярного подтипа. Авторы не обнаружили связи между временем начала НАХТ и выживаемостью при HER2-положительном раке (HR 0,91; 95 % ДИ 0,74–1,12) и трижды негативном РМЖ (HR 1,10; 95 % ДИ 0,97–1,24), однако отмечается, что исследование имеет определенные ограничения: большинство пациенток начали НАХТ в течение 8 нед после постановки диагноза, поэтому невозможно оценить различия в выживаемости, связанные с более длительными задержками (>8 нед). На данный момент большинство исследователей сходятся во мнении, что оптимальное начало неоадьювантного лечения РМЖ составляет менее 8 нед.

Представленный клинический случай демонстрирует успешное применение НАХТ в лечении распадающейся опухоли молочной железы спустя 15 мес с момента постановки диагноза. Сложность в выборе оптимальной тактики лечения обусловлена запущенностью опухолевого процесса, агрессивностью молекулярного подтипа первичной опухоли, наличием выраженной опухолевой интоксикации и тяжестью общего состояния больной. Клиническая и социальная значимость представленного случая заключается в важности своевременной диагностики и лечения злокачественных опухолей, а также в опасности применения недоказательных методов терапии в отношении РМЖ. Клинический случай публикуется в соответствии с критериями CARE для представления клинических случаев, разработанными D.S. Riley et al. в 2017 г. [7].

Клинический случай

Пациентка О., 32 лет, впервые обратилась в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ в октябре 2021 г. с жалобами на общую слабость, увеличение левой молочной железы в размерах и отделяемое из нее. Из анамнеза: в июле 2020 г. самостоятельно обнаружила образование в левой молочной железе, в связи с чем обратилась к онкологу по месту жительства, выполнено УЗИ молочных желез: в левой молочной железе в верхне-наружном квадранте в 2 см от соска определялось гипоехогенное очаговое образование с нечеткими неровными контурами, размерами 24×15×16 мм, BI-RADS MS 4c. Выполнена core-биопсия этого образования. Гистологическое заключение (№ 20537–2020, 21.08.20): инвазивная карцинома неспецифического типа, G3. Заключение иммуногистохимического исследования № 553.20: ER – 0, PR – 0, HER2 – 0, Ki67 – 90 %. Трижды негативный подтип. Установлен диагноз: Рак левой молочной железы cT2N0M0 G3 (трижды негативный подтип), IIb стадия. Решением онкологического консилиума назначена неоадьювантная химиотерапия по схеме: 4 цикла AC с последующими 4 циклами препаратом Доцетаксел. 28.08.20 проведен 1-й цикл НАХТ по схеме AC. От второго введения и дальнейшего специального лечения пациентка отказалась, выбрав методы альтернативной и гомеопатической медицины. Спустя несколько месяцев альтернативного лечения отмечен продолженный рост опухоли с образованием свищевого отверстия на коже молочной железы. Летом 2021 г. в связи с развившейся опухолевой интоксикацией, кровотечением из язвенного дефекта молочной железы, синдромом нутритивных нарушений и анемией тяжелой степени экстренно доставлена в стационар, где проведена первичная хирургическая обработка язвенного дефекта молочной железы, гемостатическая терапия, а также коррекция нутритивных нарушений и гематологических показателей. В проведении специального противоопухолевого лечения отказано ввиду распространенности процесса и тяжести общего состояния, в связи с чем пациентка обратилась в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ.

При осмотре на момент обращения: состояние средней степени тяжести, обусловленное распространением и осложнениями опухолевого процесса, ECOG – 2, индекс Карновского – 60 %. Локальный статус: левая молочная железа резко увеличена в размерах, отечна, с участками распада, занимающими большую часть железы, поверхность контактно кровоточива (рис. 1). Выполнено УЗИ молочных желез (03.09.20): левая молочная железа асимметрично увеличена в размерах, осмотрена на отдельных фрагментах, где нет язвенных дефектов на коже. Структура молочной

железы представлена бесформенной тканью, где не прослеживаются ни жировые дольки, ни железистая ткань. В структуре этой ткани, особенно в глубоких отделах, множественные кальцинаты в виде россыпи. Отдельного узла как такового нет. На всю толщину выполнить УЗ-исследование не представляется возможным из-за больших размеров увеличенной железы. Кожа изменена за счет язвенных дефектов. В подмышечной впадине слева лоцируются множественные лимфоузлы, сливающиеся друг с другом, округлой формы, размерами до 2,0 см, кора узлов утолщена до 6,3 мм, кровоток усилен в области ворот и в коре. Отдельные лимфоузлы представлены гипэзогенными образованиями, без сердцевины. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием (22.09.21): образование левой молочной железы с ровными, четкими контурами, размерами 12,5×17,8 см, неоднородного характера за счет разнокалиберных фрагментов газа. Отмечается выпот в подочно-жировой клетчатке левой молочной железы толщины слоя до 11 мм. Подмышечные лимфоузлы слева представлены в большом количестве, увеличены до 16 мм. По данным комплексного обследования отдаленных метастазов не выявлено. Молекулярно-генетическое исследование на наличие наследственных мутаций, ассоциированных с риском развития рака молочной железы, методом NGS (15.11.21): мутаций не обнаружено. Заключение онкологической комиссия (21.10.21): с учетом гистологического подтипа опухоли (инвазивная карцинома неспецифического типа G3, трижды негативный молекулярный подтип, Ki67 – 90%), незавершенной полихимиотерапии (ПХТ) принято решение о проведении химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин.



Рис. 1. Локальный статус на момент обращения.
Примечание: фотография выполнена авторами
Fig. 1. First visit examination.
Note: created by the authors

21.10.21 пациентка госпитализирована для проведения химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин. С учетом язвенного дефекта, распада опухоли и инфицирования раны выполнялись ежедневные перевязки, сделан бактериологический посев с раневой поверхности для подбора антибактериальной терапии, по данным которого (1.11.21) выявлен обильный рост условно-патогенной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium striatum*). На основании антибиотикограммы, учитывая последующую цитостатическую терапию, подобрана антибиотикотерапия: линезолид + меропенем. С 21.10.21 по 20.01.22 проведено 12 циклов ПХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин в еженедельном режиме: паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин АУС 2, цикл – 7 дней. При оценке эффекта химиотерапии отмечается выраженная положительная динамика в виде значительного уменьшения размера опухоли (рис. 2), улучшения общего состояния больной.

На фоне проводимой химиотерапии клинически значимых побочных эффектов, потребовавших госпитализации или редукации дозы препарата, не наблюдалось. С 7.02.22 по 28.03.22 проведено 4 цикла ПХТ по схеме АС в дозоуплотненном режиме: доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², цикл 14 дней. В качестве профилактики фебрильной нейтропении и гематологической токсичности III и IV степени использован рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – эмпэгфилграстим 7,5 мг через 24 ч после окончания введения химиопрепаратов. По окончании запланированных циклов химиотерапии отмечалась выраженная клиническая регрессия первичной опухоли (рис. 3). При контрольной КТ



Рис. 2. Локальный статус после 12 введений 1-го блока химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин.
Примечание: фотография выполнена авторами
Fig. 2. Examination after 12 cycles of weekly paclitaxel-carboplatine chemotherapy. Note: created by the authors



Рис. 3. Локальный статус по завершении последнего цикла химиотерапии. Примечание: фотография выполнена авторами

Fig. 3. Examination after completion of neoadjuvant chemotherapy. Note: created by the authors

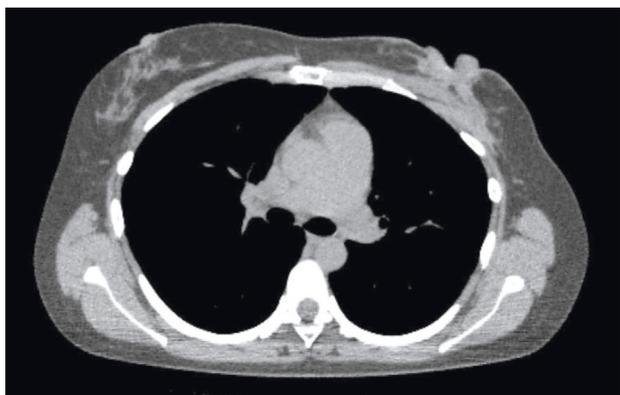


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки после завершения всех запланированных циклов химиотерапии. Примечание: снимок выполнен авторами

Fig. 4. Computed tomography scan after completion of neoadjuvant chemotherapy. Note: created by the authors

органов грудной клетки с внутривенным контрастированием по окончании НАХТ (25.04.23): в левой молочной железе, преимущественно в верхних квадрантах, определяется патологическое образование с втяжением и дефектом кожи, размерами 44×14 мм с неравномерным накоплением контрастного вещества. Частичная регрессия аксиллярной лимфаденопатии слева (рис. 4).

27.04.22 выполнена радикальная мастэктомия по Madden слева. По данным гистологического исследования послеоперационного материала (№ 44468 от 5.05.22): в левой молочной железе в проекции предшествующей опухоли определяется лимфогистиоцитарная инфильтрация с обилием ксантомных клеток, гемосидерофагов, микрокальцинозом, гранулемами по типу инородных тел, фиброзом и гиалинозом стромы. Морфологическая картина может соответствовать V степени лечебного патоморфоза по Miller–

Rayne. В 16 лимфатических узлах (0,1–1,5 см) реактивные изменения, очаговый липоматоз, без признаков метастатического поражения. С учетом полного патоморфологического ответа по первичной опухоли и регионарным лимфатическим узлам адъювантная химиотерапия не показана, рекомендована дистанционная лучевая терапия на область удаленной молочной железы и зоны регионарного лимфооттока. С июня 2022 г. по июль 2022 г. проведено 25 сеансов дистанционной лучевой терапии, клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось. По данным контрольного обследования в сентябре 2023 г. не выявлено признаков местного или отдаленного прогрессирования. Спустя 3 года с момента постановки диагноза и 1,5 года после радикального лечения пациентка продолжает жить полноценной жизнью и планирует отсроченную реконструкцию удаленной левой молочной железы с аугментационной маммопластикой справа.

Обсуждение

Трижды негативный РМЖ составляет 10–20 % всех случаев рака молочной железы и является наиболее агрессивным молекулярным подтипом, характеризующимся стремительным ростом, частым прогрессированием и отсутствием мишеней для таргетной терапии [8]. Современный стандарт лечения больных трижды негативным РМЖ включает неoadъювантную химиотерапию, хирургическое вмешательство и лучевую терапию, из которых системное лечение является основным. Ввиду высокой гетерогенности и агрессивности трижды негативного РМЖ неoadъювантная химиотерапия позволяет добиться полного патоморфологического регресса (pCR) примерно у 30–40 % пациенток [9]. Больные, достигшие pCR после НАХТ, демонстрируют улучшение долгосрочных показателей выживаемости, что соответствует снижению относительного риска рецидива более чем на 70 % по сравнению с пациентками с частичным регрессом [10]. Подобно стандартному адъювантному режиму лечения, традиционная неoadъювантная химиотерапия основана на антрациклинах и таксанах [11]. Исторически сложилось так, что блок химиотерапии, включающий антрациклины, обычно назначают до введения таксанов, поскольку лечение антрациклиновыми антибиотиками было введено в клиническую практику раньше. В исследовании M. Zaheed et al. [12] значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости, а также в частоте полного патоморфологического регресса в зависимости от очередности введения таксанов до или после лечения антрациклинами не выявлено. В представленном клиническом случае мы выбрали нестандартную очередность введения химиопрепаратов, ожидая более выраженный клинический эффект от таксан-содержащей схемы перед антрациклинами на основании исследования

NeoSAMBA, опубликованного в 2020 г. [13]. В исследовании изучалось влияние очередности введения таксанов и антрациклинов на частоту полного патоморфологического регресса, а также общую и безрецидивную выживаемость у пациенток с местнораспространенным РМЖ (ПВ–ПВ ст.). Полученные результаты продемонстрировали улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости при проведении таксан-содержащей схемы первым этапом (75,7 vs 48,2 % и 89,7 vs 64,7 % соответственно), а также небольшое увеличение частоты полного патоморфологического ответа (7 vs 3 %) при трижды негативном молекулярном подтипе. Профиль токсичности и степень тяжести побочных эффектов в исследуемых группах были сопоставимы.

Режим введения паклитаксела (еженедельный или 1 раз в 3 нед) значимо не влияет на общую и безрецидивную выживаемость, однако ввиду лучшей переносимости еженедельного режима и, следовательно, меньшей вероятности редукции дозы препарата у ослабленных пациентов такой режим введения предпочтителен [14]. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO), добавление карбоплатина в схему неoadъювантной химиотерапии при трижды негативном РМЖ должно рассматриваться индивидуально [15]. Метаанализ, проведенный J.G.P Pandy et al. [16], показал, что комбинация паклитаксела с карбоплатином в неoadъювантном режиме увеличивает частоту полного патоморфологического регресса у больных трижды негативным РМЖ (44,6 vs 27,8 %, $p < 0,0001$) вне зависимости от наличия мутаций в генах *BRCA*. Опубликованные данные позволили предположить более значимый клинический эффект от химиотерапии при добавлении карбоплатина.

С учетом массивного распространения опухоли, агрессивности молекулярного подтипа, а также наличия пораженных регионарных лимфатических узлов было решено неoadъювантную химиотерапию проводить в дозоуплотненном режиме. По данным метаанализа Y. Ding et al. [17], дозоуплотненный режим введения химиопрепаратов в неoadъювантном режиме значимо увеличивает частоту полного патоморфологического регресса (на 35 % по сравнению со стандартным режимом

химиотерапии) в подгруппе трижды негативного РМЖ (HR 1,36, 95 % ДИ 1,09–1,69, $p = 0,007$), что может улучшать показатели общей и безрецидивной выживаемости.

При использовании дозоуплотненного режима введения химиопрепаратов увеличивается частота гематологической токсичности III и IV степени, поэтому для профилактики серьезных нежелательных явлений использовался рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) через 24 ч после введения химиопрепаратов после каждого цикла. Эффективность эмпагфилграстима в профилактике фебрильной нейтропении при дозоуплотненном режиме химиотерапии подтверждена в ряде исследований, в настоящее время введение Г-КСФ при дозоуплотненных режимах является «золотым стандартом» [18]. За время НАХТ у данной пациентки серьезных нежелательных явлений, включающих токсичность III и IV степени, потребовавших госпитализации, редукции дозы или увеличения промежутка между циклами, не отмечено.

Заключение

Злокачественные опухоли сопровождали человечество на протяжении всей его истории. В настоящее время наука и доказательная медицина предлагают множество вариантов диагностики и лечения; новые лекарственные препараты и высокотехнологичные методы дают шанс на успешное излечение или длительную ремиссию. Однако по сей день наиболее важным ресурсом, от которого в большинстве случаев зависит успех лечения, – это время. На ранних стадиях рак излечим, в то время как распространенные и метастатические опухоли, к сожалению, до сих пор ежегодно уносят тысячи жизней. Выбор лечиться ресурсами официальной или альтернативной медицины – личная ответственность пациента. Однако при выборе недоказательных методов лечения человек теряет свой самый важный ресурс – время, за которое потенциально излечимый рак успевает перейти в более позднюю стадию. Данный клинический случай демонстрирует успешное лечение запущенного онкологического процесса, однако, к сожалению, в реальной клинической практике такие случаи редки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Kemppainen L.M., Kemppainen T.T., Reippainen J.A., Salmenniemi S.T., Vuolanto P.H. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. *Scand J Public Health.* 2018; 46(4): 448–55. doi: 10.1177/1403494817733869.
3. Sasaki Y., Cheon C., Motoo Y., Jang S., Park S., Ko S.G., Jang B.H., Hwang D.S. [Complementary and Alternative Medicine for Breast Cancer Patients: An Overview of Systematic Reviews]. *Yakugaku Zasshi.* 2019; 139(7): 1027–46. Japanese. doi: 10.1248/yakushi.18-00215.

4. Guay E., Cordeiro E., Roberts A. Young Women with Breast Cancer: Chemotherapy or Surgery First? An Evaluation of Time to Treatment for Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(4): 2254–60. doi: 10.1245/s10434-021-11102-x.
5. Polverini A.C., Nelson R.A., Marcinkowski E., Jones V.C., Lai L., Mortimer J.E., Taylor L., Vito C., Yim J., Kruper L. Time to Treatment: Measuring Quality Breast Cancer Care. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(10): 3392–402. doi: 10.1245/s10434-016-5486-7.
6. Livingston-Rosanoff D., Hanlon B., Marka N., Vande Walle K., Stankowski-Drengler T., Schumacher J., Greenberg C.C., Neuman H., Wilke L.G. Time to initiation of neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer treatment does not influence patient survival: A study of US breast cancer patients. *Breast J.* 2020; 26(4): 625–9. doi: 10.1111/tbj.13625.

7. Riley D.S., Barber M.S., Kienle G.S., Aronson J.K., von Schoen-Angerer T., Tugwell P., Kiene H., Helfand M., Altman D.G., Sox H., Werthmann P.G., Moher D., Rison R.A., Shamseer L., Koch C.A., Sun G.H., Hanaway P., Sudak N.L., Kaszkin-Bettag M., Carpenter J.E., Gagnier J.J. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017; 89: 218–35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.

8. MacDonald I., Nixon N.A., Khan O.F. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Current Curative Intent Therapies. *Curr Oncol.* 2022; 29(7): 4768–78. doi: 10.3390/curroncol29070378.

9. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., André F., Tordai A., Mejia J.A., Symmans W.F., Gonzalez-Angulo A.M., Hennessy B., Green M., Cristofanilli M., Hortobagyi G.N., Pusztai L. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(10): 1809–15. doi: 10.1200/JCO.22.02572.

10. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., Cameron D., Gianni L., Valagussa P., Swain S.M., Prowell T., Loibl S., Wickerham D.L., Bogaerts J., Baselga J., Perou C., Blumenthal G., Blohmer J., Mamounas E.P., Bergh J., Semiglazov V., Justice R., Eidtmann H., Paik S., Piccart M., Sridhara R., Fasching P.A., Slaets L., Tang S., Gerber B., Geyer C.E. Jr, Pazdur R., Ditsch N., Rastogi P., Eiermann W., von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Erratum in: *Lancet.* 2019; 393(10175): 986. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32772-7.

11. Berry D.A., Cirincione C., Henderson I.C., Citron M.L., Budman D.R., Goldstein L.J., Martino S., Perez E.A., Muss H.B., Norton L., Hudis C., Winer E.P. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006; 295(14): 1658–67. doi: 10.1001/jama.295.14.1658. Erratum in: *JAMA.* 2006; 295(20): 2356.

12. Zaheed M., Wilcken N., Willson M.L., O'Connell D.L., Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant

therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2(2). doi: 10.1002/14651858.CD012873.pub2.

13. Bines J., Small I.A., Sarmiento R., Kestelman F., Silva S., Rodrigues F.R., Faroni L., Gonçalves A., Ebecken E., Maroun P., Millen E., Bonamino M. Does the Sequence of Anthracycline and Taxane Matter? The NeoSAMBBA Trial. *Oncologist.* 2020; 25(9): 758–64. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0805.

14. Bacinski X.E., Anghel R.M., Toma P.I., Safta I., Ilie A., Ilie S.M. Pathologic Response After Weekly Paclitaxel versus Docetaxel in Operable Breast Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 1419–26. doi: 10.2147/CMAR.S234527.

15. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A., Crews J.R., Denduluri N., Hwang E.S., Khan S.A., Loibl S., Morris E.A., Perez A., Regan M.M., Spears P.A., Sudheendra P.K., Symmans W.F., Yung R.L., Harvey B.E., Hershman D.L. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021; 39(13): 1485–505. doi: 10.1200/JCO.20.03399.

16. Pandey J.G.P., Balolong-Garcia J.C., Cruz-Ordinario M.V.B., Que F.V.F. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1065. doi: 10.1186/s12885-019-6253-5.

17. Ding Y., Ding K., Yang H., He X., Mo W., Ding X. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer?: A meta-analysis of 3,724 patients. *PLoS One.* 2020; 15(5). doi: 10.1371/journal.pone.0234058.

18. Wang X., He Y., Wang T., Xie Y., Li J., Ouyang T., Fan Z. Efficacy of pegfilgrastim to support neoadjuvant dose-dense epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *Support Care Cancer.* 2019; 27(8): 3019–25. doi: 10.1007/s00520-018-4572-8.

Поступила/Received 28.02.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 14.06.2024

Принята к публикации/Accepted 01.07.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Константинова Валерия Валерьевна, хирург, онколог онкологического отделения № 1 (хирургических методов лечения молочной железы, кожи и мягких тканей), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1788-9097. Researcher ID (WOS): JGL-7604-2023. ORCID: 0000-0001-9650-7305.

Дашян Гарик Альбертович, доктор медицинских наук, онколог, заведующий отделением онкологического отделения № 1 (хирургических методов лечения молочной железы, кожи и мягких тканей), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6989-7148. Author ID (Scopus): 17344871400. ORCID: 0000-0001-6183-9764.

Ахмедов Руслан Мерзалиевич, онколог онкологического отделения № 1 (хирургических методов лечения молочной железы, кожи и мягких тканей), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5361-5059.

Белоусов Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, хирург, онколог, заместитель директора по медицинской части (хирургия и онкология), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2842-7325. ORCID: 0000-0002-2274-8170.

ВКЛАД АВТОРОВ

Константинова Валерия Валерьевна: разработка концепции научной работы, написание текста работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Дашян Гарик Альбертович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии статьи

Ахмедов Руслан Мерзалиевич: существенный вклад в дизайн научной работы, сбор и анализ данных, в том числе иллюстративных материалов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Белоусов Александр Михайлович: утверждение концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

От пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 28.04.2023).

ABOUT THE AUTHORS

Valeria V. Konstantinova, MD, Surgeon, Oncologist, Oncology Department No. 1 (breast, skin and soft tissue surgery), N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). E-mail: konstantinova.valery@gmail.com. Researcher ID (WOS): JGL-7604-2023. ORCID: 0000-0001-9650-7305.

Garik A. Dashyan, MD, DSc, Oncologist, Head of Oncology Department No. 1 (breast, skin and soft tissue surgery), N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 17344871400. ORCID: 0000-0001-6183-9764.

Ruslan M. Ahmedov, MD, Oncologist, Oncology Department No. 1 (breast, skin and soft tissue surgery), N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

Alexander M. Belousov, MD, PhD, Surgeon, Oncologist, Deputy Director, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2274-8170.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Valeria V. Konstantinova: study conception and design, drafting of the manuscript, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Garik A. Dashyan: study analysis, project management and critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Ruslan M. Ahmedov: study design, data collection and analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexander M. Belousov: approval of the concept of the study, study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of a case report and facial photographs in medical journals (date of signing 28/04/2023).