

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients

Criteria	Group 1 oMBC: SRT + T-DM1 (1 day) (n = 42)	Group 2 oMBC: SRT + T-DM1 (≥30 days) (n = 39)	Group 3 oMBC: T-DM1 only, no SRT (n = 28)	Group 4 MBC: T-DM1 only, no SRT (n = 66)	p-value
Age, years Mean (range)	52 (36–75)	54 (32–82)	52 (28–70)	55 (28–76)	0.39
ECOG performance status, n (%)					
0	31 (73,8)	29 (74,3)	21 (75,0)	49 (74,2)	0.99
1	11 (26,2)	10 (25,7)	7 (25,0)	17 (25,8)	0.99
Tumor receptor status, n (%)					
HER2 (3+ or FISH+)	42 (100.0)	39 (100.0)	28 (100.0)	66 (100.0)	-
HR +	21 (50.0)	13 (33.3)	14 (50.0)	28 (42.4)	0.41
Number of oligometastases, n (%)					
1–5	42 (100.0)	39 (100.0)	28 (100.0)	–	-
Site of oligometastases, n (%)					
Visceral	21 (50.0)	23 (59.0)	16 (57.1)	39 (59.1)	0.8
Brain	13 (31.0)	10 (25.6)	7 (25.0)	15 (22.7)	0.81
Bones	8 (19.0)	6 (15.4)	5 (17.9)	12 (18.2)	0.98

Table 2. Prior treatment history of the patient cohorts

Treatment regimen	Group 1 oMBC: SRT + T-DM1 (1 day) (n = 42)	Group 2 oMBC: SRT + T-DM1 (≥30 days) (n = 39)	Group 3 oMBC: T-DM1 only, no SRT (n = 28)	Group 4 mBC: T-DM1 only, no SRT (n = 66)	p-value
Comprehensive treatment of early/locally advanced BC					
	n = 28/42	n = 24/39	n = 23/28	n = 47/66	
Neoadjuvant treatment					
Trastuzumab-containing regimens	19 (67.8)	14 (58.3)	14 (60.9)	30 (63.8)	0.91
Taxanes	19 (67.8)	14 (58.3)	14 (60.9)	30 (63.8)	0.91
Anthracycline-containing regimens	10 (35.7)	10 (41.6)	11 (47.8)	24 (51.1)	0.6
Pertuzumab-containing regimens	4 (14.3)	6 (25.0)	10 (43.5)	13 (27.6)	0.14
Adjuvant treatment					
Trastuzumab-containing regimens	28 (100.0)	24 (100.0)	23 (100.0)	47 (100.0)	-
Taxanes	9 (32.1)	10 (41.6)	11 (47.8)	25 (53.2)	0.34
Anthracycline-containing regimens	10 (35.7)	8 (33.3)	8 (34.7)	15 (32.0)	0.99
Pertuzumab	0	3 (12.5)	1 (4.3)	5 (10.6)	0.19
Prior treatment for metastatic disease					
Trastuzumab-containing regimens	19 (67.8)	15 (62.5)	16 (69.5)	34 (72.3)	0.85
Taxanes	16 (57.1)	12 (50.0)	10 (43.5)	25 (53.2)	0.80
Pertuzumab-containing regimens	8 (28.6)	6 (25.0)	6 (26.1)	15 (31.2)	0.93
Treatment of <i>de novo</i> metastatic disease					
	n = 14/42	n = 15/39	n = 5/28	n = 19/66	
Trastuzumab-containing regimens	14 (100.0)	15 (100.0)	5 (100.0)	19 (100.0)	-
Taxanes	14 (100.0)	15 (100.0)	5 (100.0)	19 (100.0)	-
Pertuzumab-containing regimens	9 (64.3)	8 (53.3)	2 (40.0)	8 (42.1)	0.66

Материалы и методы

Лечение пациентов с HER2 + омРМЖ, включенных в проспективную группу № 1 (стратегия «СТЛТ + T-DM1 через 24 ч»), проводилось в два этапа. На первом этапе всем пациентам выполнялась СТЛТ на доступные ОМТС с последующим введением T-DM1 через 24 ч после завершения облучения. Параметры СТЛТ (фракционирование, суммарную очаговую дозу) определяли согласно рекомендациям ESTRO/EORTC с учетом трех ключевых факторов: максимального диаметра ОМТС, анатомической локализации и близости к критическим органам риска (рис. 2).

Через 24 ч после завершения СТЛТ инициировалось введение иммуноконъюгата T-DM1. Терапия проводилась в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями Минздрава России (внутривенно капельно в дозе 3,6 мг/кг массы тела в течение 30 мин, 1 раз в 21 день).

Перед каждым введением T-DM1 проводился комплексный лабораторный контроль, включавший клинический и биохимический анализы крови. Оценка НЯ осуществлялась в соответствии с общепринятой системой СТСАЕ версии 5.0.

Инструментальный мониторинг (ЭХОКГ, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием) выполнялся после второго и четвертого циклов. Динамика опухолевых оча-

гов оценивалась по унифицированным критериям RECIST1.1, что обеспечивало стандартизацию измерения объективного ответа. Лечение продолжали до документированного прогрессирования по RECIST1.1 или непереносимой токсичности.

Контроль инструментальных показателей проводился после второго и четвертого циклов терапии T-DM1. Обследование включало ЭХОКГ, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением, а также МРТ головного мозга с контрастированием. Динамика опухолевых очагов оценивалась по унифицированным критериям RECIST 1.1, что обеспечивало стандартизацию измерения объективного ответа. При отсутствии прогрессирования процесса по данным контрольного обследования, терапия продолжалась до момента документально подтвержденного прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1 или развития непереносимой токсичности в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России.

Ретроспективная группа № 2 (стратегия «СТЛТ + T-DM1 через ≥ 30 сут») включала данные пациентов HER2 + омРМЖ, у которых в схеме лечения была реализована последовательная двухэтапная стратегия. На первом этапе всем пациентам проводилась СТЛТ на доступные ОМТС. Планирование и проведение облучения выполнялось мультидисциплинарной командой с учетом локализации, размера и близости к критическим структурам. Второй этап был отсрочен относительно завершения СТЛТ на интервал

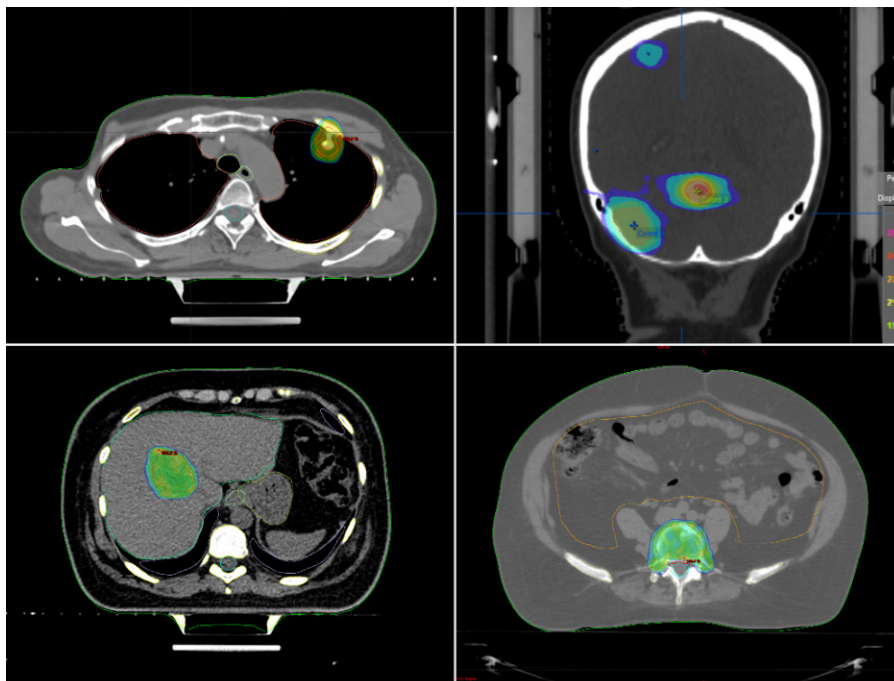


Рис. 2. Планирование СТЛТ
Fig. 2. SRT planning

не менее 30 сут. По истечении данного периода пациенты начинали получать системную терапию T-DM1 в том же стандартном режиме, что и в группе № 1, до прогрессирования или непереносимой токсичности. Инструментальная оценка эффективности в объеме, полностью аналогичном таковому в группе № 1, осуществлялась каждые три-четыре цикла лечения. Динамический контроль опухолевого процесса и определение объективного ответа на терапию проводились в соответствии с международными стандартизированными критериями RECIST 1.1.

Ретроспективная группа № 3 (стратегия «монотерапия T-DM1» при HER2 + омРМЖ) включала данные пациентов HER2 + омРМЖ, которые получали только терапию T-DM1 в том же стандартном режиме, что и в группах №№ 1, 2, но без применения СТЛТ в анамнезе, до про-

грессирования или непереносимой токсичности. С интервалом три-четыре цикла осуществляли визуализационный контроль эффективности: объем и интерпретация по RECIST 1.1 полностью соответствовали таковым в группе № 1.

Для обеспечения более широкого клинического контекста и оценки результатов в популяции с иной биологической агрессивностью заболевания была сформирована ретроспективная группа № 4 (стратегия «монотерапия T-DM1» при диссеминированном РМЖ). Данная группа объединила данные пациенток с диссеминированным HER2 + РМЖ, получавших терапию T-DM1 в том же стандартном режиме, что и в группах №№ 1, 2, 3 без применения СТЛТ в анамнезе.

Мониторинг безопасности и эффективности терапии выполнялся аналогично предыдущим группам.