



*Е.В. Панферова^{1,2}, Г.Н. Тепикина¹, Е.С. Барышников¹, Е.И. Панферова³,
А.А. Мурзин⁴, А.Н. Прохоренко¹, И.Г. Чупахин¹, Е.Ю. Клемешева¹*

Клинический случай успешного лечения трастузумабом дерукстеканом диссеминированного рака молочной железы с низкой экспрессией HER2

¹ГБУЗ ООД, г. Иркутск
²ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск
³ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, г. Иркутск
⁴ИНЦХТ, г. Иркутск

*E.V. Panferova^{1,2}, G.N. Tepikina¹, E.S. Baryshnikov¹, E.I. Panferova³, A.A. Murzin⁴,
A.N. Prokhorenko¹, I.G. Chupakhin¹, E.Y. Klemesheva¹*

A Clinical Case of Successful Treatment of HER2-Low Disseminated Breast Cancer with Trastuzumab Deruxtecan

¹Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, the Russian Federation
²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH
Russia, Irkutsk, the Russian Federation
³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, the Russian Federation
⁴Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, the Russian Federation

Анти-HER2 терапия на основе трастузумаба является стандартом лечения больных HER2-положительными опухолями. Внедрение таргетной терапии позволило кардинально улучшить прогноз и качество жизни больных HER2-положительным раком молочной железы (HER2+ РМЖ).

В данном клиническом случае представлен первый опыт Иркутской области эффективного лечения препаратом трастузумаб дерукстеканом пациентки с прогрессирующим диссеминированным гормоноположительным раком молочной железы с низкой экспрессией HER2 (HER2-Low) и с практически исчерпанными возможностями лекарственного противоопухолевого лечения. Аналогичная эффективность трастузумаба дерукстекана доказана у подобного контингента больных в исследовании DESTINY-Breast04 (NCT03734029).

Ключевые слова: таргетная анти-HER2 терапия; трастузумаб; трастузумаб дерукстеканом; гормоноположительный метастатический рак молочной железы; HER2-Low

Для цитирования: Панферова Е.В., Тепикина Г.Н., Барышников Е.С., Панферова Е.И., Мурзин А.А., Прохоренко А.Н., Чупахин И.Г., Клемешева Е.Ю. Клинический случай успешного лечения трастузумабом дерукстеканом диссеминированного рака молочной железы с низкой экспрессией HER2. Вопросы онкологии. 2023;69(4):757–760. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-757-760

Trastuzumab-based anti-HER2 therapy is the standard treatment for patients with HER2-positive tumors. Implementation of targeted therapy has significantly improved the prognosis and quality of life for patients with HER2-positive breast cancer (HER2+).

In this clinical case, we present the first experience in the Irkutsk region of effectively treating a patient with progressive disseminated hormone receptor-positive breast cancer with low HER2 expression (HER2-Low) using the drug trastuzumab deruxtecan. The patient had nearly exhausted all possibilities of anti-tumor drug treatment. Similar efficacy of trastuzumab deruxtecan has been demonstrated in a study called DESTINY-Breast04 (NCT03734029) involving a similar group of patients.

Keywords: targeted anti-HER2 therapy; trastuzumab; trastuzumab deruxtecan; hormone receptor-positive metastatic breast cancer; HER2-Low

For citation: Panferova EV, Tepikina GN, Baryshnikov ES, Panferova EI, Murzin AA, Prokhorenko AN, Chupakhin IG, Klemesheva EY. A clinical case of successful treatment of HER2-low disseminated breast cancer with trastuzumab deruxtecan. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):757–760. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-757-760

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых актуальных проблем здравоохранения, занимающая в структуре заболеваемости и смертности женского населения лидирующие позиции не только в нашей стране, но и в мире [1]. За 2021 г. в Иркутской области в структуре заболе-

ваемости населения злокачественными новообразованиями РМЖ занял второе место (11,70 %), а в структуре заболеваемости женского населения — первое место (20,00 %) [2].

Известно, что успех лечения РМЖ в большей степени зависит от молекулярно-биологического подтипа опухоли. В лечении наиболее частого (70 %) люминального HER2негативного подтипа

метастатического РМЖ (мРМЖ) [3] произошли революционные изменения, в т. ч. связанные с иммуноконъюгатом — трастузумабом дерукстеканом.

Данные об успешном противоопухолевом применении первого моноклонального антитела трастузумаба стали толчком для дальнейшего развития анти-HER2 таргетной терапии. Трастузумаб дерукстеканом является конъюгатом, состоящим из комбинации моноклонального антитела, направленного против рецептора HER2, и химиопрепарата. В клинических исследованиях данный иммуноконъюгат продемонстрировал высокую эффективность в лечении и управляемый профиль токсичности и в терапии пациентов HER2-положительного мРМЖ [4, 5] и в терапии пациентов с мРМЖ с низкой экспрессией HER2 (мРМЖ с HER2-Low) [6, 7]. Оба показания к применению трастузумаба дерукстекана зарегистрированы в Российской Федерации.

Далее будет рассмотрен клинический случай успешного первого опыта применения трастузумаба дерукстекана в Иркутской области по поводу интенсивно предлеченного ER+ мРМЖ с HER2-Low в условиях реальной клинической практики. Информированное согласие пациента на публикацию данного случая получено.

Клинический случай

Пациентка К., 1990 г. рождения, обратилась в Иркутский областной онкодиспансер в августе 2018 г. с жалобами на болезненность и наличие опухоли в левой молочной железе. На основании проведенного обследования был установлен диагноз рака левой молочной железы (инвазивный рак неспецифицируемого типа, люминальный тип В, HER2-негативный), cT4aN3aM0G2, IIIc стадия. Сопутствующей соматической патологии обнаружено не было. На консилиуме в ГБУЗ ООД был разработан комплексный план лечения, включающий неадывантную химиотерапию (НАХТ) — 4 цикла по схеме «доксорубин + циклофосфамид» (АС) с последующим проведением 4 циклов монокимиотерапии паклитакселом), далее были запланированы лучевая терапия с предоперационной целью и радикальная мастэктомия.

В период с сентября 2018 г. по февраль 2019 г. было проведено 8 циклов НАХТ в рамках стабилизации процесса по результатам обследования.

Далее в отделении радиотерапии № 1 с марта 2019 г. по май 2019 г. была выполнена предоперационная дистанционная гамма-лучевая терапия с классическим фракционированием РОД на область левой молочной железы, парастермальную область, левые шейно-надключичные слева,

подключичные и подмышечные лимфатические узлы (ЛУ). По результатам обследования был достигнут частичный регресс опухоли.

В мае 2019 г., с учетом сохраняющегося надключичного ЛУ, консилиумом была назначена гормонотерапия первой линии с последующим решением вопроса о проведении радикальной мастэктомии.

С мая по август 2019 г. больной была проведена гормонотерапия, включающая тамоксифен в дозе 20 мг ежедневно в комбинации с гозерелином в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней. В августе 2019 г., по данным очередного обследования, было зарегистрировано прогрессирование в опухоли левой молочной железы.

В сентябре 2019 г. была проведена лапароскопическая двусторонняя сальпингоофорэктомия с последующей гормонотерапией анастрозолом в дозе 1 мг 1 раз в день до сентября 2020 г. (2 линия).

В связи с ростом опухоли в молочной железе, в сентябре 2020 г. была выполнена повторная трепан-биопсия опухоли левой молочной железы. Полученные результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ) подтвердили прежний биологический подтип (7 баллов по шкале Allred (3+4) с диффузной экспрессией рецепторов эстрогенов в 50 %; 4 балла по шкале Allred (2+2) с умеренной экспрессией рецепторов прогестерона в 10 % клеток; статус HER2-негативный (1+); индекс пролиферативной активности Ki-67 40 %).

С ноября 2020 г. по март 2021 г. больная получала таргетную терапию CDK4/6 ингибитором палбоциклибом в комбинации с гормонотерапией фулвестрантом в стандартных дозах (6 мес.). Все смены лекарственного лечения у больной проводились после очередного обследования по решению консилиума.

В связи с прогрессированием в очагах левой молочной железы и появлением новых, с апреля по май 2021 г. больная получала таргетную терапию эвералимусом в дозе 10 мг в комбинации с экземестаном 25 мг ежедневно (2 мес.).

В связи с дальнейшим локальным прогрессированием в очагах левой молочной железы, по решению консилиума, запланировано проведение с июня 2021 г. ПХТ по схеме 4 цикла МХТ «АС», далее 4 цикла МХТ паклитакселом с дальнейшим решением вопроса о проведении мастэктомии. На фоне проводимого лечения достигнута положительная динамика со стабилизацией опухоли в левой молочной железе.

В ноябре 2021 г. проведена операция в объеме радикальной расширенной мастэктомии слева, модифицированной пластическим закрытием дефекта грудной стенки лоскутом кожи с фрагментом широчайшей мышцы спины. Иссле-

дованные 8 ЛУ были без признаков метастатического поражения и с выраженными явлениями липоматоза, очагового фиброза. Остаточная опухолевая нагрузка по RCB составила 1,717, патоморфологический регресс — II класса. Патогенная мутация в гене PIK3CA в операционном материале методом ПЦР не была обнаружена.

С февраля по май 2022 г. проводилась таргетная терапия анти-CDK4/6 ингибитором абемациклом 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с гормонотерапией анастрозолом по 1 мг в сутки длительно.

В мае 2022 г. больной была выполнена видеоэндоскопическая атипичная резекция средней доли правого легкого с целью верификации очагов. По данным проведенного обследования, иммунофенотип и морфологическая картина соответствовали метастазу карциномы молочной железы. После чего была продолжена комбинированная гормонотерапия по прежней схеме, которая была прервана в июле 2022 г. по причине прогрессирования по плевре, осложнившегося экссудативным цитологически верифицированным плевритом. В связи с нарастающими явлениями дыхательной недостаточности, в июле 2022 г. был выполнен первый торакоцентез с эвакуацией 700 мл экссудата.

На фоне очередного прогрессирования заболевания с июля по октябрь 2022 г. начата монокимиотерапия 3 линии эрибулином. На фоне проводимой терапии было зарегистрировано клинически значимое прогрессирование с нарастанием одышки по причине накопления гидроторакса. Больному повторно был проведен торакоцентез. Кроме того, лечение осложнилось болевым синдромом 2–3 степени смешанного генеза, потребовавшего назначения комплексной терапии, включающей наркотические анальгетики.

В октябре 2022 г. на фоне дальнейшего прогрессирования заболевания в очередной раз изменена схема лечения. Начало ПХТ цисплатином в комбинации с гемцитабином осложнилось выраженным токсическим эффектом, включающим гематологические и негематологические осложнения, потребовавшие проведения дезинтоксикационной терапии в условиях стационара.

В сентябре больная самостоятельно обратилась в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (далее Центр). Онкологическим консилиумом Центра от сентября 2022 г. было рекомендовано применение незарегистрированного в РФ на тот момент препарата трастузумаб дерукстекана по жизненным показаниям до прогрессирования или непереносимой токсичности.

В ноябре 2022 г. была начата терапия иммунотерапией трастузумабом дерукстеканом в стандартной дозе 324 мг в/в в условиях ГБУЗ ООД. Уже после первого цикла отмечена по-

ложительная динамика с полным купированием явлений дыхательной недостаточности, сопровождающееся практически полным регрессом гидроторакса справа и расправлением паренхимы правого легкого. В декабре 2022 г. пациентка получила очередное введение трастузумаба дерукстекана в прежней дозе. В динамике отмечено полное исчезновение болевого синдрома, требовавшего назначения наркотических анальгетиков. Полностью регрессировали метастатические очаги мягких тканей грудной клетки и молочной железы. По данным контрольной КТ грудной клетки, на конец декабря 2022 г. подтверждена положительная динамика за счет полного регресса канцероматоза паренхимы легких; отмечены также фиброзные и спаечные изменения в правом легком и плевральной полости; данных за пневмонит и пневмонию не выявлено.

Обсуждение

Выбор лекарственной терапии у больных мРМЖ во многом зависит от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Препарат трастузумаб дерукстекана разработан и применяется для лечения пациентов с неоперабельным и/или метастатическим HER2+ мРМЖ, не дающим ответ минимум на два цикла таргетной анти-HER2 терапии. Применение препарата в нашем случае у пациентки с ER+ мРМЖ с HER2-Low статусом, назначенного по жизненным показаниям, оказалось эффективным уже после первого применения.

Трастузумаб дерукстекана уже успел показать свою эффективность в рамках рандомизированного открытого многоцентрового исследования III фазы DESTINY-Breast04 у пациентов с неоперабельным или мРМЖ с низкой экспрессией HER2, ранее получавших химиотерапию по поводу метастатической болезни или с рецидивом заболевания во время лечения или в течение шести месяцев после завершения адъювантной химиотерапии. В рамках исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана (5,4 мг/кг), приняло участие 557 пациентов. На текущий момент известно, что медиана выживаемости без прогрессирования составляет 9,9 мес. в группе трастузумаба дерукстекана и 5,1 мес. — в группе химиотерапии, назначаемой по выбору врача, а общая выживаемость составляет 23,4 мес. и 16,8 мес. соответственно. Все это указывает на статистически и клинически значимое улучшение прогноза для данной уязвимой группы, что расширяет потенциальные возможности терапии трастузумабом дерукстеканом у больных мРМЖ вне зависимости от статуса экспрессии HER2 [7]. Представленное клиническое наблюдение тому подтверждение.

Заключение

Впервые на территории Иркутской области у больной ER+ мРМЖ с низкой экспрессией HER2 и практически исчерпанными возможностями лекарственного противоопухолевого лечения был применен препарат трастузумаб дерук-стекан. Назначение данного иммуноконъюгата сопровождалось выраженным клиническим эффектом, включающим полное купирование висцерального криза и болевого синдрома.

Более широкое применение трастузумаба дерук-стекана в реальной клинической практике позволит эффективно контролировать заболевание у предлеженных пациентов с гормонопозитивным метастатическим РМЖ и низкой экспрессией HER2.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Панферова Е.В., Тепикина Г.Н., Барышников Е.С., Панферова Е.И. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Мурзин А.А., Прохоренко А.Н., Чупахин И.Г., Клемешева Е.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660.

2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:252 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: MCRI PA Herzen - branch FSBU «NMRC Radiology» of Ministry of Health of Russia. 2022:252 (In Russ.)].
3. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Снежко Т.А., и др. Гормоноположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. *Южно-российский онкологический журнал.* 2020;1(2):46–51 [Vladimirova Lyu, Storozhakova AE, Snezhko TA, et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(2):46–51 (In Russ.)]. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-2-6.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139–1150. doi:10.1016/S1470-2045(21)00288-6.
5. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab derux-tecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143–1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022.
6. Lee J, Park YH. Trastuzumab derux-tecan for HER2+ advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(1):7–19. doi:10.2217/fo-2021-0550.
7. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab derux-tecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

Поступила в редакцию 10.03.2023

Прошла рецензирование 25.04.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

*Панферова Елена Владимировна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8978-5322>, SPIN-код 1891-6260, Panev72@yandex.ru.

Тепикина Галина Николаевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7880-3261>.

Барышников Евгений Сергеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1523-5603>, SPIN-код: 6484-4825.

Панферова Елена Игоревна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1351-3474>.

Мурзин Артем Анатольевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3344-4689>.

Прохоренко Андрей Николаевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0545-5205>.

Чупахин Иван Георгиевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1423-7143>.

Клемешева Елена Юрьевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0050-9044>.

*Panferova Elena Vladimirovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8978-5322>, SPIN-code: 1891-6260, email: Panev72@yandex.ru.

Tepikina Galina Nikolaevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7880-3261>.

Baryshnikov Evgeny Sergeevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1523-5603>, SPIN-code: 6484-4825.

Panferova Elena Igorevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1351-3474>.

Murzin Artem Anatolievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3344-4689>.

Prokhorenko Andrey Nikolaevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0545-5205>.

Chupakhin Ivan Georgievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1423-7143>.

Klemesheva Elena Yurievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0050-9044>.