



© Т.И. Севостьянова¹, Т.Ю. Семиглазова¹, С.Н. Новиков¹, Ж.В. Брянцева¹,
 И.А. Акулова¹, Ш.Р. Абдуллаева¹, О.И. Понасенко¹, А.Ю. Малыгин¹, В.В. Клименко¹,
 Л.В. Филатова^{1,2}, Б.С. Каспаров^{1,3}, Р.В. Орлова^{4,5}, М.И. Глузман^{4,5}, А.Э. Протасова⁶,
 Н.В. Крюкова⁷, Е.М. Павлова⁷, М.И. Долгалева⁸, Е.Ю. Зубарева⁹, А.П. Галин¹⁰,
 В.В. Семиглазов^{1,11}, П.В. Криворотко¹, В.Ф. Семиглазов¹, С.И. Гвоздарев¹, А.М. Беляев^{1,2}

Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты

- ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
 медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства
 здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁵Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический
 онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁶Общество с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁷Бюджетное учреждение здравоохранения Вологодской области «Вологодский областной
 онкологический диспансер», г. Вологда, Российская Федерация
⁸Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница
 Калининградской области», г. Калининград, Российская Федерация
⁹Государственное автономное учреждение здравоохранения «Оренбургский областной клинический
 онкологический диспансер», г. Оренбург, Российская Федерация
¹⁰Государственное учреждение «Коми республиканский клинический онкологический диспансер»,
 г. Сыктывкар, Российская Федерация
¹¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatiana I. Sevostyanova¹, Tatiana Yu. Semiglazova¹, Sergey N. Novikov¹, Zhanna V. Bryantseva¹,
 Irina A. Akulova¹, Sheyda R. Abdullaeva¹, Olga I. Ponasenko¹, Artur Yu. Malygin¹,
 Veronika V. Klimenko¹, Larisa V. Filatova^{1,2}, Boris S. Kasparov^{1,3}, Rashida V. Orlova^{4,5},
 Mark I. Gluzman^{4,5}, Anna E. Protasova⁶, Nadezhda V. Kryukova⁷, Elena M. Pavlova⁷,
 Maria I. Dolgaleva⁸, Eugenia Yu. Zubareva⁹, Andrey P. Galin¹⁰, Vladislav V. Semiglazov^{1,11},
 Petr V. Krivorotko¹, Vladimir F. Semiglazov¹, Sergey I. Gvozдарев¹, Alexey M. Belyaev^{1,2}

Study of the Efficacy and Safety of Stereotactic Radiation Therapy in Combination with Trastuzumab Emtansine Immunoconjugate in Patients with HER-2-positive Oligometastatic Breast Cancer. Interim Results

- ¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
⁴St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation
⁵City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation
⁶AVA-PETER LLC, St. Petersburg, the Russian Federation
⁷Vologda Regional Oncological Dispensary, Vologda, the Russian Federation
⁸Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, the Russian Federation

⁹The State Autonomous Healthcare Institution Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, the Russian Federation

¹⁰Komi Republican Clinical Oncological Dispensary, Syktyvkar, the Russian Federation

¹¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Концепция олигометастатического процесса, предложенная в 1995 г. S. Hellman и R. Weichselbaum, представляет собой принципиально новый подход к пониманию распространенности опухолевого процесса. Изучение сочетания системной терапии (химио-, иммуно- и таргетной терапии) с локальными методами лечения — важное направление современных научных исследований. Подлежит дальнейшему изучению комбинированный подход — применение через 24 ч после окончания стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) на олигометастазы (ОМ) анти-HER2-терапии трастузумабом эмтанзином (TDM-1).

Цель. Оценка эффективности и безопасности СТЛТ в комбинации с иммуноконъюгатом TDM-1 через 24 ч после окончания стереотаксической лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы (HER2 + ОМРМЖ).

Материалы и методы. В исследование были включены 49 пациентов HER2 + ОМРМЖ в период с 07.2022 по 11.2024. Первым этапом всем больным через 24 ч после СТЛТ на доступные ОМ проводилось введение TDM-1. Вторым этапом выполнялась лекарственная терапия TDM-1 (3 цикла) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, с дальнейшим продолжением лечения до прогрессирования или непереносимой токсичности в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России. Первичной конечной точкой являлась частота объективных ответов (ЧОО). Вторичными конечными точками — выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Анализу эффективности и токсичности подлежали данные 42 пациентов, средний возраст которых составил 52 года (36–75). Среднее количество ОМ у одного больного составило 4 (1–5). У трети пациентов наблюдалось олигометастатическое поражение головного мозга (n = 14), у оставшихся — экстракраниальное поражение (n = 28): легкие (n = 4), кости (n = 2), печень (n = 1), смешанная локализация (n = 21). При медиане наблюдения 12 мес. ЧОО составила 52,4 %, контроль над заболеванием — 90,5 %. Шестимесечная и годовичная ВБП составили 100 %. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) при комбинированной терапии была гепатотоксичность легкой и умеренной степени (30,9 %), которая была сопоставима с данными регистрационного исследования препарата TDM-1. Однако частота развития пневмонита в нашем исследовании (9,5 %) превысила данные исследования EMILIA в два раза, что связано с проведением СТЛТ на ОМ грудной клетки.

Выводы. Высокий уровень контроля заболевания — 90,5 % [ОО (52,4 %) + стабилизация процесса] наряду со 100 %-ной шестимесечной и годовичной ВБП при умеренной токсичности свидетельствуют о высоком потенциале комбинированного лечения HER2 + ОМРМЖ. Для полного понимания долгосрочных эффектов и безопасности СТЛТ на доступные ОМ с последующим введением TDM-1 через 24 ч после СТЛТ до прогрессирования или непереносимой токсичности необходим более длительный период наблюдения.

Ключевые слова: олигометастатический рак молочной железы; комбинированное лечение; стереотаксическая лучевая терапия; трастузумаб эмтанзин

Для цитирования: Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Малыгин А.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Орлова Р.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Крюкова Н.В., Павло-

Introduction. Proposed by S. Hellman and R. Weichselbaum in 1995, the concept of oligometastatic disease represents a fundamentally new approach to understanding the extent of tumor spread. Combining systemic therapy (chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy) with local treatment methods is an important area of modern scientific research. Further study is required into a combination approach involving the use of anti-HER2 therapy with trastuzumab emtansine (TDM-1) 24 h after stereotactic ablative radiation therapy (SABR) for oligometastases (OM).

Aim. To evaluate the efficacy and safety of SABR in combination with the antibody-drug conjugate TDM-1, 24 h after the completion of SABR, in patients with HER2-positive oligometastatic breast cancer (HER2+OMBC).

Materials and Methods. From July 2022 to November 2024, 49 patients with HER2 + OMBC were enrolled in this study. In the first stage, all patients underwent SABR to target accessible OM, followed by the administration of TDM-1, 24 hours post-SRT. In the second stage, TDM-1 drug therapy (three cycles) was conducted at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, continuing until progression or intolerable toxicity according to recommendations of the Ministry of Health of Russia. The primary endpoint was the objective response rate (ORR). The secondary endpoints were progression-free survival (PFS) and the incidence of adverse events (AEs).

Results. The efficacy and toxicity analysis included data from 42 patients, with a mean age of 52 years (range 36–75). The average number of OM per patient was 4 (range 1–5). One-third of the patients had oligometastatic brain involvement (n = 14), while the remaining patients had extracranial lesions (n = 28), located in the lungs (n = 4), bones (n = 2), liver (n = 1) and other sites (n = 21). At a median follow-up of 12 months, the overall response rate (ORR) was 52.4%, while the disease control rate (DCR) was 90.5%. The six-month and one-year PFS rates were both 100%. The most common adverse event during combination therapy was mild to moderate hepatotoxicity (30.9 %), which was comparable to registration study data for TDM-1 drug. However, the incidence of pneumonitis in our study (9.5%) was twice that reported in the EMILIA trial, possibly due to SABR being applied to thoracic OM.

Conclusion. A high level of disease control (90.5%, with 52.4% OR and stabilization of the process) and 100% six-month and one-year PFS under moderate toxicity levels indicate significant potential for the combined treatment of HER2+OMBC. A longer observation period is necessary to fully understand the long-term effects and safety of SABR on accessible OM followed by the administration of TDM-1 24 h after radiation therapy until progression or unacceptable toxicity.

Keywords: oligometastatic breast cancer; combined treatment; stereotactic ablative radiation therapy; trastuzumab emtansine

For Citation: Tatiana I. Sevostyanova, Tatiana Yu. Semiglazova, Sergey N. Novikov, Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Sheyda R. Abdullaeva, Olga I. Ponasenko, Artur Yu. Malygin, Veronika V. Klimenko, Larisa V. Filatova, Boris S. Kasparov, Rashida V. Orlova, Mark I. Gluzman, Anna E.

ва Е.М., Долгалева М.И., Зубарева Е.Ю., Галин А.П., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Гвоздарев С.И., Беляев А.М. Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином у больных HER-2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(3): 614-622.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2347

✉ Контакты: Севостьянова Татьяна Ивановна, e-mail: tatyana-kudryashova-98@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование среди женщин в мире [1]. В России он занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости (22,5 %) и смертности (15,9 %) женского населения [1]. Несмотря на успешное лечение локализованных форм РМЖ, у 15–24 % больных возникают метастазы, а у 3–10 % сразу диагностируют метастатический рак [3, 4].

Концепция олигометастазирования, предложенная в 1995 г. S. Hellman и R. Weichselbaum, представляет собой принципиально новый подход к пониманию распространенности опухолевого процесса. В основе этой концепции лежит предположение, что у некоторых пациентов формируется лишь ограниченное число отдаленных метастатических очагов, а не повсеместная диссеминация, характерная для широко распространенного метастатического процесса [5]. Это открытие позволило пересмотреть традиционные подходы к лечению и предложить новые стратегии, основанные на эффективном сочетании системной лекарственной терапии и локальных методов лечения.

Важно различать при выборе лечебной стратегии и оценке прогноза заболевания степень распространения метастазов — олигометастатическую болезнь (ОМБ) или диссеминированный процесс [6]. Результаты проспективных и ретроспективных исследований показывают, что комбинированный подход, включающий системную терапию и методы локального контроля, повышает эффективность лечения ОМРМЖ [7]. Выбор методов локального и системного контроля зависит от биологического подтипа опухоли. На основании проведенных исследований иммунокомпетентных опухолей — тройного негативного и HER2-позитивного типов ОМРМЖ хирургическое лечение не является рекомендуемым методом, предпочтение следует отдавать СТЛТ [8].

Лучевая терапия является одним из основных методов комбинированного лечения ОМРМЖ с поражением головного мозга, внутренних органов или костей. Эффективность совместного

Protasova, Nadezhda V. Kryukova, Elena M. Pavlova, Maria I. Dolgaleva, Eugenia Yu. Zubareva, Andrey P. Galin, Vladislav V. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Vladimir F. Semiglazov, Sergey I. Gvozdarov, Alexey M. Belyaev. Study of the efficacy and safety of stereotactic radiation therapy in combination with trastuzumab emtansine immunocjugate in patients with HER-2-positive oligometastatic breast cancer. Interim results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(3): 614-622.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2347

применения системной терапии и методов локального контроля (СТЛТ) доказана при опухолях различных локализаций, в том числе и для ОМРМЖ [9, 10].

Остаются неизученными возможности сочетанного воздействия СТЛТ на ОМРМЖ с последующим введением анти-HER2 терапии — TDM-1 через 24 ч от начала лучевой терапии. Все вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования, целью которого является оценка эффективности и безопасности СТЛТ в комбинации с иммуноконъюгатом TDM-1 у больных HER2-позитивным ОМРМЖ.

Материалы и методы

Исследование выполнялось с 07.2022 по 11.2024 в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отделении радиотерапии и клинко-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Планировалось изучить эффективность нового метода сочетанного лечения, включающего в себя СТЛТ и последующее проведение (через 24 ч после СТЛТ) таргетной анти-HER2-терапии трастузумаб эмтанзином до прогрессирования или непереносимой токсичности [11]. Первичной конечной точкой являлась частота объективных ответов (ЧОО). Вторичными конечными точками — выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота нежелательных явлений (НЯ) (рисунок). Исследование зарегистрировано в Международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06299852> [12].

Критерии включения в исследование предусматривали участие женщин в возрасте 18 лет и старше с клиническим диагнозом мРМЖ, ранее получавших лечение таксанами и анти-HER2-терапией. По данным контрольного обследования, количество метастатических очагов не должно было превышать 5, максимальный диаметр — 5 см. По результатам иммуногистохимического анализа, основным критерием включения в исследование было наличие уровня экспрессии HER2 3+ и/или степень амплифика-

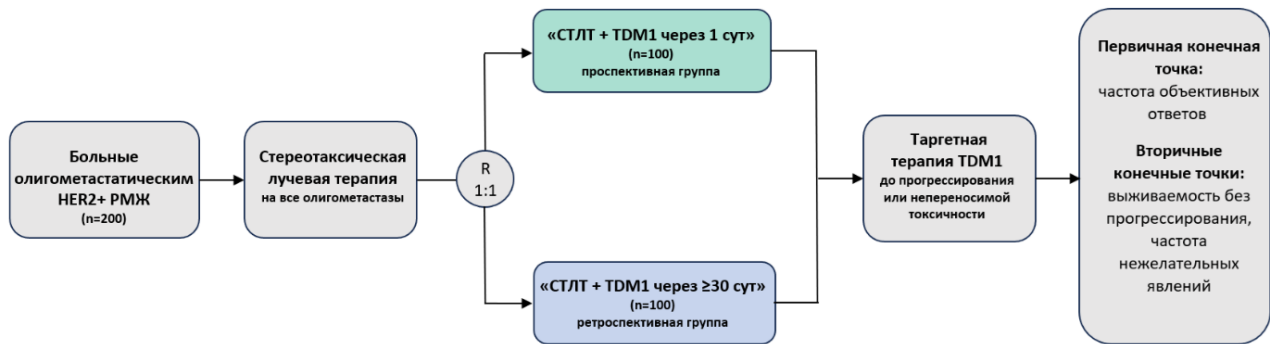


Рис. Дизайн исследования
Fig. Research design

ции $\geq 2,0$ по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Функциональный статус пациента соответствовал значениям 0–1 по шкале ECOG.

Основными критериями не включения в протокол были: терапия TDM-1 в анамнезе, неконтролируемые метастазы в головном мозге и/или канцероматозный менингит, вызывающие неврологическую симптоматику, первично-множественные злокачественные опухоли (другие злокачественные новообразования, требующие активного лечения), беременность, лактация.

Пациенты подлежали исключению из исследования в случаях отсутствия результатов иммуногистохимического анализа, подтверждающих уровень экспрессии белка HER2 3+, а также показателя амплификации гена HER2, равные или превышающие коэффициент 2,0 согласно данным метода гибридизации *in situ* (ISH) по данным пересмотра гистологического материала в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

За период с 07.2022 по 11.2024 в проспективную часть исследования было включено 49 пациентов, подлежали оценке эффективности и токсичности сведения о 42 пациентах. Основаниями для исключения послужили следующие критерии: отсутствие экспрессии белка HER2 3+ / HER2 2+ (FISH+) по данным контрольного пересмотра гистологического материала в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова ($n = 2$), смена места жительства ($n = 1$), смена режима лечения по альтернативной схеме по месту жительства ($n = 1$), развитие висцерального криза у 3 пациентов на первом цикле, что не соответствовало критериям истинной ОМБ; при этом больные продолжали получать TDM-1 вне исследования.

На первом этапе всем больным выполнялась СТЛТ на доступные ОМРМЖ с последующим введением TDM-1 через 24 ч после СТЛТ. Курс терапии проходил согласно стандартным рекомендациям, выбор режима фракционирования дозы и величина суммарной очаговой дозы в метастатическом очаге осуществлялись в зави-

симости от его размера, локализации, близости органов риска.

Наиболее часто использовались следующие режимы подведения дозы:

- при периферическом очаге/очагах в легком: 60 Гр за 3 фракции;
- при периферическом очаге/очагах и тесным контактом с грудной стенкой: 54 Гр за 4 фракции;
- при центральной локализации олигостатозов в легких: 50 Гр за 5 фракций;
- при олигостатозах в печени: 60 Гр за 3–4 фракции;
- при олигостатозах в костях — 24 Гр за 2 фракции или 30 Гр за 3 фракции;
- при олигостатозах в головном мозге — при размере очагов менее 2 см — 24 Гр за 1 фракцию, при более крупном размере, но не более 4 см — 18 Гр за 1 фракцию, при больших размерах — 24 Гр за 3 фракции или 30 Гр за 5 фракций.

Таргетная терапия TDM-1 проводилась через 24 ч после окончания курса СТЛТ. Следующим этапом осуществлялось проведение терапии препаратом TDM-1, включавшей три последовательных цикла. Рекомендуемая доза препарата составляла 3,6 мкг/кг, внутривенно продолжительностью 1 день за каждый цикл с перерывами в 21 день в виде 30-минутной внутривенной капельной инфузии до прогрессирования или непереносимой токсичности в соответствии с рекомендациями Минздрава России [11].

Перед каждым введением препарата осуществлялся контроль клинического и биохимического анализов крови. Оценка НЯ проводилась по системе CTC AE v.5.0.

После второго и четвертого циклов проводились следующие контрольные обследования: спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, магнитно-резонансная томография головного мозга с в/в контрастированием. Оценка динамики опухолевых очагов производилась по системе RECIST 1.1.

Статистический анализ. Расчет размера выборки выполнен с применением статистического калькулятора <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>. Основываясь на последних результатах исследования KAMILLA, мы предположили, что частота объективного ответа будет улучшена с исторических 32,7 % при применении TDM-1 в сочетании с СТЛТ (срок между вмешательствами ≥ 30 дней) [13] до 52,2 % при сокращении времени до начала TDM-1 (через 24 ч после СТЛТ). Исходя из этих предположений, требуется включить 200 пациентов в соответствии с двусторонним тестом уровня значимости $\alpha = 0,05$ и мощностью исследования 80 %. С учетом прогнозируемой 5 %-ной поправки на несоответствие объем выборки составляет не менее 100 наблюдений (пациентов).

Для сравнения качественных признаков использован точный двухсторонний тест Фишера; для оценки силы связи выведены отношения шансов (ОШ) с 95 % ДИ. Выживаемость пациентов оценивалась по методу Каплана — Майера. Анализ полученных результатов проводился с использованием методов медицинской статистики (пакета программ Microsoft Office 365, в основном Excel 2024).

Результаты

В период с 07.2022 по 11.2024 в проспективный рукав исследования (оценка эффективности и безопасности СТЛТ в комбинации с иммуноконъюгатом TDM-1 через 24 ч после окончания СТЛТ) были включены 49 пациентов HER2 + ОМРМЖ. Анализ эффективности и токсичности подлежали данные 42 человек, средний возраст которых составил 52 года (36–75). Все пациенты получали таксаны и анти-HER2-терапию, обязательно включающую в себя трастузумаб. Среднее количество ОМ на одного больного составило 4 (1–5). У трети пациентов наблюдалось ОМ поражение головного мозга ($n = 14$), у оставшихся — экстракраниальное поражение ($n = 28$): легкие ($n = 4$), кости ($n = 2$), печень ($n = 1$), смешанная локализация ($n = 21$) (таблица).

Оценка эффективности выполнялась каждые два цикла по критериям RECIST. При проведении контрольного обследования по завершению четвертого цикла TDM-1 полный ответ был зарегистрирован у 9,5 % пациентов ($n = 4$), частичный ответ составил 42,9 % ($n = 18$), стабилизация — 47,6 % ($n = 20$) случаев соответственно, контроль над заболеванием — 90,5 %. У больных с ОМ в головном мозге ($n = 14$) ЧОО составила 57,1 % (полный ответ — 7,1 %, частичный ответ — 50,0 %). При медиане наблюдения 12 мес. Шестимесечная и годовая ВПБ составили 100 %.

Нежелательные эффекты наблюдались у 23 пациентов (54,7 %). Наиболее часто встречающимся НЯ были гепатотоксичность легкой и средней степеней тяжести (30,9 %). Данное нежелательное явление не потребовало снижения дозировки TDM-1 или отсрочки последующих введений препарата. Клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз (3-й степени) зафиксировано у 4,8 % больных ($n = 2$), что было связано с олигометастатическим поражением печени ($n = 1$) и проведением СТЛТ на ОМ в данном органе ($n = 1$). Пациентам с данным осложнением назначали симптоматическую терапию с последующим мониторингом клинических и лабораторных показателей. После достижения снижения уровней печеночных ферментов до значений, соответствующих уровню токсичности 2-й степени или ниже, лечение TDM-1 продолжали, однако с уменьшенной дозой препарата (до 3,0 мг/кг).

Постлучевой пневмонит оказался вторым по частоте встречаемым НЯ (9,5 %). В половине зарегистрированных случаев у пациентов отмечались исключительно рентгенологические изменения без клинической симптоматики. У другой половины пациентов с данным состоянием наблюдались клинические проявления, преимущественно выражавшиеся сухим кашлем. Для купирования симптомов назначалась терапия глюкокортикоидами, а последующее введение TDM-1 временно откладывалось до стабилизации состояния. У одной пациентки спустя 8 мес. после облучения очага в головном мозге зарегистрирован радионекроз, сопровождавшийся клиническими симптомами неврологического дефицита. К проводимой терапии TDM-1 была добавлена таргетная терапия бевацизумабом. Симптомы неврологического дефицита были купированы. В исследовании зарегистрирован один случай тромбоцитопении 2-й степени. После восстановления уровня тромбоцитов до уровня $\geq 75 \cdot 10^9/\text{л}$ терапия TDM-1 была продолжена без редукции дозы. При проведении СТЛТ на очаг в мягких тканях передней грудной стенки был зарегистрирован один случай постлучевого дерматита 3-й степени. Пациентке проводилось локальное лечение, и это не требовало отсрочки введения препарата или редукции дозы.

Обсуждение

Результаты ретроспективных исследований указывают на тенденцию к улучшению долгосрочных показателей при сочетании системной терапии с методами локального контроля (хирургическим лечением, лучевой терапией) в лечении определенной категории больных ОМРМЖ [8, 14].

Таблица. Клинические и морфологические характеристики больных

Признак	Значение
Возраст , лет — средний (диапазон)	52 (36–75)
ECOG	
0	31 (73,8)
1	11 (26,2)
Рецепторный статус опухоли	
HR+	21 (50,0)
HR-	21 (50,0)
Изначально IV стадия	14 (33,3)
Среднее время до метастатической болезни, лет	2,0 (0–13)
Количество ОМ (диапазон)	4 (1–5)
Локализация ОМ	
Головной мозг	14 (33,3)
Легкие	4 (9,5)
Кости	2 (4,8)
Печень	1 (2,4)
Смешанные	21 (50,0)
Предшествующее лечение	
Трастузумаб	42 (100,0)
Пертузумаб	21 (50,0)
Таксаны	42 (100,8)
Доксорубицин	19 (45,2)
Гормонотерапия	21 (50,0)

Table. Clinical, morphological, and demographic characteristics of patients

Sign	Meaning
Average age, years	52 (36–75)
ECOG	
0	0
1	42 (100.0)
The receptor status of the tumor	
HR+	21 (50.0)
HR-	21 (50.0)
Initially, stage IV	14 (33.3)
Average time to metastatic disease, years	2,0 (0–13)
Number of ohms (range)	4 (1–5)
Localization of OM	
Brain	14 (33.3)
Lungs	4 (9.5)
Bones	2 (4.8)
Liver	1 (2.4)
Mixed	21 (50.0)
Previous treatment	
Trastuzumab	42 (100.0)
Pertuzumab	21 (50.0)
Taxanes	39 (92.8)
Doxorubicin	19 (45.2)
Hormone therapy	21 (50.0)

Актуальными представляются проспективные исследования, направленные на оптимизацию сочетания системной лекарственной терапии и методов локального контроля при различных биологических подтипах РМЖ. Большинство научных работ сосредоточено на изучении комбинированного лечения при ER-позитивном метастатическом ОМРМЖ. В то же время исследования, касающиеся HER2-положительного ОМРМЖ, остаются крайне ограниченными [15–21].

Согласно результатам исследования KAMILLA, добавление радиохирургии/СТЛТ на интракраниальные ОМ увеличило ЧОО до 50,0 % при условии, что СТЛТ выполнялась в срок < 30 дней до терапии TDM-1, тогда как при проведении СТЛТ в срок ≥ 30 дней ЧОО составила 32,7 % [13]. В нашем исследовании проведение СТЛТ непосредственно перед началом лечения препаратом TDM-1 (интервал между процедурами составлял 24 ч) позволило увеличить ЧОО при локализации ОМ в головном мозге до 57,1 %, а контроль над заболеванием в целом — до 90,5 %, что указывает на важность сокращения сроков между двумя вмешательствами.

Наиболее распространенным НЯ при проведении комбинированного лечения являлась легкая и умеренная степень гепатотоксичности. Частота возникновения данного НЯ оказалась сопоставимой с показателями, зафиксированными в регистрационном клиническом исследовании препарата TDM-1. Стоит отметить повышенную частоту развития пульмонита, которая в нашем исследовании в два раза превышала показатели, зарегистрированные в исследовании EMILIA, что обусловлено проведением СТЛТ на олигометастазы в легких или близко расположенных к грудной стенке [22].

Одним из ограничений в нашей работе на момент представления результатов является анализ только проспективного рукава. Следующим этапом планируется сопоставление полученных результатов с ретроспективными данными. Кроме того, важна экстраполяция полученных результатов на большую выборку пациентов в рамках проспективного рандомизированного исследования.

Заключение

Комбинированная терапия метастатического HER2-позитивного РМЖ с помощью СТЛТ на метастатические очаги и ранним началом (в течение первых суток после облучения) системного лечения иммуноконъюгатом TDM-1 характеризуется высокой эффективностью — контроль над заболеванием достигнул 90,5 %

(частота объективного ответа составила 52,4 %, стабилизации — 38,1) со 100%-ной одногодичной выживаемостью без прогрессирования, при умеренной токсичности.

Однако для более полного понимания долгосрочных эффектов и оптимизации терапевтических стратегий олигометастатического рака молочной железы необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов и более длительным периодом наблюдения. Особое внимание следует уделить изучению синергетического взаимодействия между системной биологически направленной терапией и локальной СТЛТ с учетом биологических особенностей ОМРМЖ и индивидуальных характеристик пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

В проспективную часть исследования включались пациенты, которые получали лечение в рамках апробации клинического исследования «Метод комбинированного лечения больным HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы».

Funding

The prospective part of the study included patients who received treatment as part of the clinical trial approval for the 'Method for the combined treatment of patients with HER2-positive oligometastatic breast cancer'.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 17 от 28 сентября 2023 г. Добровольное информированное согласие было получено в письменном виде от всех пациентов.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 17, dated 28/09/2023). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Гвоздарев С.И., Беляев А.М. — концепция и дизайн исследования;

Севостьянова Т.И., Понасенко О.И., Абдуллаева Ш.Р., Клименко В.В., Брянцева Ж.В., Малыгин А.Ю., Акулова И.А., Орлова Р.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Крюкова Н.В., Павлова Е.М., Долгалева М.И., Зубарева Е.Ю., Галин А.П. — ведение пациентов.

Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. — редактирование 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 или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Tatiana Yu. Semiglazova, Sergey N. Novikov, Sergey I. Gvozdev and Alexey M. Belyaev developed the research design;

Tatiana I. Sevostyanova, Olga I. Ponasenko, Sheyda R. Abdullaeva, Veronika V. Klimenko, Artur Yu. Malygin, Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Rashida V. Orlova, Mark I. Gluzman, Anna E. Protasova, Nadezhda V. Kryukova, Elena M. Pavlova, Maria I. Dolgaleva, Eugenia Yu. Zubareva, Andrey P. Galin performed patient management;

Larisa V. Filatova, Boris S. Kasparov, Petr V. Krivorotko, Tatiana Yu. Semiglazova, Vladislav V. Semiglazov, Novikov S.N., Vladimir F. Semiglazov carried out scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Henry N.L Shah P.D, Haider I., et al. Cancer of the breast. *Abeloff's Clin Oncol.* 2020; 1560-1603.e12.-DOI: 10.1016/b978-0-323-47674-4.00088-8.
- Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (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. 2024; 276 (Ил.). [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2024; 276(ill.) (In Rus)].
- Exman P., Tolane S.M. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021; 19(1): 40-50.
- Zhang L., Li Z., Zhang J., et al. De novo metastatic breast cancer: Subgroup analysis of molecular subtypes and prognosis. *Oncol Lett.* 2020; 19(4): 2884-2894.-DOI:10.3892/ol.2020.11359.
- Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995; 13 (1):8-10.-DOI:10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Dorn P.L, Meriwether A., LeMieux M., et al. Patterns of distant failure and progression in breast cancer: implications for the treatment of Oligometastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011. 81: S643.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.1901.
- Семиглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Керимова С.Н., et al. Современные подходы к лечению больных HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головном мозге. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021; 17(1): 27-34.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34. [Semiglazova T. Yu., Sharashenidze S.M., Kerimova S.N., et al. Current approaches to the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases. *Opukholi Zhenskoy Reproductivnoy Systemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2021; 17(1): 27-34.-DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-27-34 (In Rus)].
- Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., et al. Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2024; 20(3): 31-43.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43. [Sevostyanova T.I., Semiglazova T.Yu., Ponasenko O.I., et al. The role of local and systemic control methods in the treatment of oligometastatic breast cancer, taking into account biological subtypes (literature review). *Opukholi Zhenskoy Reproductivnoy Systemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2024; 20(3): 31-43.-DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43 (In Rus)].
- Palma D.A., Olson R., Harrow S., et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(25): 2830-2838.-DOI: 10.1200/JCO.20.00818.
- Liang K., Lu Y., Jin W., et al. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther.* 2003; 2(11): 1113-20.
- Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Clinical guidelines for breast cancer. The Ministry of Health of the Russian Federation. 2021 (In Rus)].
- NCT06299852. N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Stereotactic radiation therapy for HE2-positive oligometastatic breast cancer.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06299852>.
- Montemurro F., Delaloge S., Barrios C.H., et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIb clinical trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(10): 1350-1358.-DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.020.
- Kashiwaba M., Ito Y., Takao S., et al. A multicenter phase II study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in Japanese patients with heavily pretreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2016; 46 (5): 407-414.-DOI: 10.1093/jjco/hyw013.
- Local therapy for ER/PR-positive oligometastatic breast cancer (LARA). Instituto do Cancer do Estado de São Paulo.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698252>.
- Trial of superiority of stereotactic body radiation therapy in patients with breast cancer (STEREO-SEIN). Cancer Campus, Grand Paris.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100>.
- NCT05534438. A study on adding precisely targeted radiation therapy (stereotactic body radiation therapy) to the usual treatment approach (drug therapy) in people with breast cancer. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05534438>.
- Preoperative radiotherapy and systemic therapy following surgery in 'de novo' metastatic breast cancer. Ankara Oncology Research and Training Hospital.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05334459>.
- Combined immunotherapies in metastatic ER + breast cancer (CIMER). Weill Medical College of Cornell University.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220476>.
- NCT05534438. A study on adding precisely targeted radiation therapy (stereotactic body radiation therapy)

- apy) to the usual treatment approach (drug therapy) in people with breast cancer. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05534438>.
21. Basket study for oligo-metastatic breast cancer (ANISE). The Netherlands Cancer Institute.-URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05982678>.
22. Verma S., Miles D., Gianni L., et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19): 1783-91.-DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.

Поступила в редакцию / Received / 11.04.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.05.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Ивановна Севостьянова / Tatiana I. Sevostyanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>; eLibrary SPIN: 3538-9987; Researcher ID (WOS): KCY-1663-2024; Author ID (Scopus): 1186078.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; eLibrary SPIN: 9773-3759; Researcher ID (WOS): R-7110-2016; Author ID (Scopus): 751829.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.

Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.

Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.

Шейда Раджабали кызы Абдуллаева / Sheyda R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>.

Артур Юрьевич Малыгин / Artur Yu. Malygin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>.

Вероника Викторовна Клименко / Veronika V. Klimenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8881-3414>.

Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3844-2085>.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>.

Марк Игоревич Глузман / Mark I. Gluzman / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>.

Анна Эдуардовна Протасова / Anna E. Protasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>.

Надежда Валерьевна Крюкова / Nadezhda V. Kryukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1944-7533>.

Елена Михайловна Павлова / Elena M. Pavlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2886-6337>.

Мария Игоревна Долгалева / Maria I. Dolgaleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2634-1951>.

Евгения Юрьевна Зубарева / Eugenia Yu. Zubareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-0206>.

Андрей Павлович Галин / Andrey P. Galin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6482-3216>.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

Сергей Иванович Гвоздарев / Sergey I. Gvozdev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9680-5840>.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>; SPIN: 9445-9473.

