ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СЕВОСТЬЯНОВА
Татьяна Ивановна

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Семиглазова Татьяна Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16
1.1 Понятие олигометастатической болезни 16
1.2 Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при HER2-позитивном олигометастатическом раке молочной железы 19
1.3 Применение стереотаксической лучевой терапии как метода локального контроля при метастатическом раке молочной железы 29
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 38
2.1 Характеристика пациентов 38
2.2 Обследование пациентов 44
2.3 Лечение пациентов 45
2.4 Критерии оценки эффективности противоопухолевого лечения 49
2.5 Конечные точки исследования 50
2.6 Расчет выборки 50
2.7 Статистическая обработка данных 51
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 53
3.1 Оценка эффективности и безопасности лечения у больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумаб эмтанзином без предшествующей стереотаксической лучевой терапии 53
3.2 Оценка эффективности и безопасности лечения у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумаб эмтанзином без предшествующей стереотаксической лучевой терапии 55

3.3 Оценка эффективности и безопасности лечения у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы, получавших стереотаксическую лучевую терапию с последующей терапией трастузумаб эмтанзином через ≥30 сут 57
3.4 Оценка эффективности и безопасности лечения у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы, получавших стереотаксическую лучевую терапию с последующей терапией трастузумаб эмтанзином через 24 часа 59
Глава 4 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДАХ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 62
4.1 Сравнительный анализ частоты объективного ответа при различных подходах в лечении больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы 62
4.2 Сравнительный анализ выживаемости без прогрессирования при различных подходах в лечении больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы 65
4.3 Сравнительный анализ частоты нежелательных явлений при различных подходах в лечении больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы 69
4.4 Однофакторный и многофакторный анализ показателей выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы 71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 78
ВЫВОДЫ 82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 84
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из наиболее значимых проблем клинической онкологии, занимая лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин во всем мире [51; 52; 90]. В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин РМЖ составляет соответственно 22,4% и 15,9% [2; 3].

Рак молочной железы – крайне гетерогенное заболевание, в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, рецептора эпидермального фактора роста человеческого организма второго типа и Ki-67 различают несколько биологических подтипов РМЖ [4; 13; 15]. В 15-20% регистрируется HER2-позитивный подтип (HER2+ РМЖ), который характеризуется повышенным риском развития висцеральных метастазов и метастазов в головном мозге [45]. Внедрение таргетной терапии на основе трастузумаба изменило биологию HER2+ РМЖ, значительно снизив агрессивный потенциал заболевания, что позволило больным данной категории жить долго и качественно [6; 54].

Трастузумаб – первое моноклональное антитело, зарегистрированное для лечения злокачественных новообразований (ЗНО), и, также первый разработанный таргетный препарат, действующий на рецептор эпидермального фактора роста второго типа у больных HER2+ РМЖ, характеризующийся высокой эффективностью и благоприятным профилем токсичности [46; 84; 85; 98; 110; 113]. Последующие исследования привели к разработке ряда новых лекарственных агентов, ориентированных на HER2-опосредованную сигнальную трансдукцию: тирозинкиназных ингибиторов, других моноклональных антител и иммуноконъюгатов [77; 102; 107; 109].

Несмотря на достижения в скрининге, ранней диагностике и лечении раннего РМЖ, заболевание выявляется в IV стадии в 3-10% случаев, а рецидив и/или отдаленные метастазы после завершения лечения – в 15-24% [41]. Современная стратегия диагностики метастатического процесса систематизирует его по степени опухолевой нагрузки и распространенности на олигометастатический и диссеминированный [74].

Термин «олигометастазы» был сформулирован в 1995 году двумя учеными – Сэмюэлом Хеллманом и Ральфом Вайксельбаумом. Согласно теории авторов, олигометастатическое заболевание представляет собой промежуточную стадию между ранним и диссеминированным РМЖ. При олигометастатической болезни, при которой метастазы ограничены по числу вне зависимости от локализации и обладают «незрелой метастатической компетентностью», лечение может носить характер потенциально излечивающего [53; 70]. В 2020 году группой международных экспертов Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) был опубликован консенсус, регламентирующий классификацию олигометастатической болезни (ОМБ), но не подходы к ее лечению [35]. При этом было отмечено, что больные олигометастатическим РМЖ обладают лучшим потенциалом в достижении длительного контроля над заболеванием, по сравнению с диссеминированным [75]. Согласно данным крупного ретроспективного анализа, олигометастазы были выявлены у каждого 6 больного HER2+ РМЖ после комплексного лечения с пятилетней общей выживаемостью 59,6% против 11,6% при диссеминации метастазов [76]. Учитывая биологию олигометастатического заболевания и высокий противоопухолевый потенциал анти-HER2 биологически направленной терапии на основе трастузумаба, остается неизученным вопрос оптимизации лечения больных HER2+ омРМЖ в случаях, когда все же прогрессирование процесса наступает после трастузумаб-содержащей терапии [5; 20].

Представляют несомненный научный интерес данные о том, что сублетальное повреждение, индуцированное локальным воздействием, создает

«терапевтическое окно» для синергического действия с системной противоопухолевой терапией [99]. Указанный принцип представляется особенно значимым для HER2+ олигометастатического РМЖ (HER2+ омРМЖ), что подтверждается данными об увеличении частоты апоптоза злокачественных клеток, индуцированного при совместном применении лучевой терапии с анти-HER2-терапией in vitro [89]. На практике сочетание СТЛТ с последующим назначением иммуноконъюгата трастузумаб эмтанзина (T-DM1) в ультракороткие сроки (через 24 часа) требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях с включением больных HER2+ омРМЖ. Согласно клиническим отечественным и международным рекомендациям после прогрессирования на первой линии анти-HER2-терапии рекомендуется назначение иммуноконъюгатов (в клинические рекомендации Минздрава Российской Федерации по диагностике и лечению рака молочной железы в настоящий момент включен только один иммуноконъюгат – трастузумаб эмтанзин) [4; 13; 15; 24; 67; 68].

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности лечения второй линии за счет сочетанного воздействия стереотаксической лучевой терапии и иммуноконъюгата трастузумаб эмтанзина через 24 часа после окончания лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ, прогрессирующих на режимах, включающих в себя трастузумаб и таксаны.

Степень разработанности темы исследования

За последнее десятилетие интеграция в лечение новейших достижений системного и локального воздействий, включая СТЛТ, позволила существенно изменить биологию опухолевого процесса, тем самым продлить жизнь больных, в том числе и при метастатическом РМЖ [33; 52; 96]. Особенно значительный прогресс наблюдается в системном лечении HER2+ РМЖ. Благодаря разработке и внедрению иммуноконъюгатов, биологически направленных на HER2+ РМЖ, активно изучаются их комбинации со стереотаксической лучевой терапией

[26; 32]. Вопрос оптимальной последовательности проведения СТЛТ и системной анти-HER2-терапии у пациентов с ОМБ до настоящего времени не имеет однозначного ответа [18; 88].

В крупном популяционном исследовании системной терапии SABR-5 у больных, получивших СТЛТ по поводу ОМБ с различными солидными ЗНО, было показано, что медиана выживаемости без прогрессирования значимо увеличивалась в группе больных, у которых СТЛТ проводилась на момент регистрации олигометастазов до 48 мес. по сравнению с 19 мес. по прошествии времени на фоне системной терапии (ОР 1,56; 95% ДИ 1,15-2,13); p=0,001, но не улучшалась общая выживаемость [112]. Ключевое ограничение работы – выраженная нозологическая гетерогенность когорты (включались больные РМЖ, в основном ER+, раком предстательной железы, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого). В связи с этим требуют дальнейшего изучения сроки начала системной терапии после СТЛТ у больных олигометастатической болезнью в рамках одной нозологии с учетом как эффективности, так и безопасности.

Результаты мета-анализа десяти исследований, в которые включались больные с различными биологическими подтипами олигометастатического РМЖ показали, что проведение СТЛТ на фоне системной терапии, без уточнения срока проведения лучевой терапии, обеспечивает безопасность и высокий уровень локального контроля: показатели одногодичного и двухлетнего локального контроля составили 97% (95% ДИ 95-99%) и 90% (95% ДИ 84-94%) соответственно [94].

Начаты проспективные исследования, которые позволят уточнить сроки проведения системной терапии от завершения локальных методов лечения у больных олигометастатическим РМЖ с различными биологическими подтипами, включая HER2-позитивный рак молочной железы [27; 38; 64; 66].

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы во второй линии за счет назначения иммуноконъюгата трастузумаб эмтанзина через 24 часа после окончания стереотаксической лучевой терапии.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность применения во второй линии иммуноконъюгата трастузумаб эмтанзина через ≥30 суток после окончания стереотаксической лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы с прогрессированием после трастузумаба и таксанов.
2. Изучить эффективность и токсический профиль разработанного метода лечения иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином через 24 часа после окончания стереотаксической лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы с прогрессированием после трастузумаба и таксанов.
3. Сравнить риск прогрессирования HER2-позитивного олигометастатического рака молочной железы во второй линии назначения иммуноконъюгата трастузумаб эмтанзина в зависимости от наличия и сроков проведения стереотаксической лучевой терапии в анамнезе.
4. Оценить факторы, влияющие на эффективность лечения иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином во второй линии у больных HER2-позитивным раком молочной железы с прогрессированием после трастузумаба и таксанов с учетом характера метастатического процесса, а также факта и сроков проведения стереотаксической лучевой терапии.

Научная новизна исследования

1. Оценена эффективность терапии трастузумаб эмтанзином у больных HER2-позитивным раком молочной железы в зависимости от характера метастатического процесса, факта и сроков проведения стереотаксической лучевой терапии.

2. Разработан высокоэффективный метод лечения иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином через 24 часа после окончания стереотаксической лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы с прогрессированием после трастузумаба и таксанов.

3. Проанализирован профиль токсичности разработанного метода лечения иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином через 24 часа после окончания стереотаксической лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы с прогрессированием после трастузумаба и таксанов.

4. Определены независимые прогностические факторы выживаемости без прогрессирования у больных HER2-позитивным раком молочной железы на фоне терапии трастузумаб эмтанзином во второй линии в зависимости от характера метастатического процесса, факта и сроков проведения стереотаксической лучевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в развитии концепции олигометастатического заболевания у больных HER2-позитивным раком молочной железы. Работа обосновывает целесообразность комбинации системной анти-HER2-терапии трастузумаб эмтанзином с локальным методом лечения (стереотаксической лучевой терапией) у больных с прогрессированием олигометастазов после трастузумаба и таксанов. Полученные данные расширяют понимание синергизма между лучевым и лекарственным воздействием: на

эффективность лечения влияет не только комбинация методов, но и временной интервал между локальным и системным лечением. Результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что сокращение интервала между завершением стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и началом введения трастузумаб эмтанзина до 24 ч по сравнению с отсроченным началом (≥30 сут) потенцирует противоопухолевый эффект. Это обеспечивает контроль над заболеванием у всех больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ (HER2+ омРМЖ) и 100%-ную одногодичную выживаемость без прогрессирования при контролируемом профиле токсичности. Выявлены независимые факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования на фоне терапии трастузумаб эмтанзином (T-DM1): олигометастатический характер процесса, проведение СТЛТ и срок начала T-DM1 после лучевой терапии.

Практическая значимость работы состоит в разработке и апробации протокола комбинированного лечения больных HER2+ омРМЖ во второй линии. Протокол включает СТЛТ на доступные олигометастатические очаги с инициацией терапии трастузумаб эмтанзином через 24 ч после ее завершения. Сформулированы критерии отбора пациентов для данного подхода. Показано, что сокращение интервала до 24 ч не сопровождается увеличением частоты тяжелых нежелательных явлений: специфические лучевые осложнения были единичными и купировались консервативной терапией. Выявленные прогностические факторы могут использоваться для отбора больных, у которых комбинированное лечение наиболее эффективно. Методология исследования, включающая критерии отбора пациентов и порядок проведения таргетной терапии иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином по отношению к стереотаксической лучевой терапии, может служить моделью для планирования рандомизированного многоцентрового исследования.

Методология и методы исследования

Методологической основой квалификационного исследования является использование методов научного познания. Диссертационная работа выполнена в дизайне научно-квалификационного исследования с проспективным и ретроспективным набором больных HER2+ метастатическим РМЖ во второй линии с прогрессированием на фоне режимов, включающих трастузумаб и таксаны. В исследование были включены 175 больных с HER2+ метастатическим РМЖ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с последующим продолжением преимущественно в онкологических учреждениях Северо-Западного округа, включая онкологические учреждения Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

В соответствии с дизайном исследования, стратификация пациентов была проведена на основании характера метастатического процесса (олигометастатический или диссеминированный), наличия и сроков проведения СТЛТ в анамнезе. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась таргетная терапия препаратом трастузумаб эмтанзином (T-DM1) во второй линии.

В группу № 1 (n=42) включались больные HER2+ омРМЖ, которым терапия T-DM1 была проведена через 24 часа после завершения СТЛТ на доступные олигометастатические очаги (ОМТС).

В группу № 2 (n=39) – больные HER2+ омРМЖ с отсроченным (≥30 суток) началом T-DM1 после завершения СТЛТ.

Группа № 3 (n=28) – больные HER2+ омРМЖ, получавшие только T-DM1 без применения СТЛТ в анамнезе.

Группа № 4 (n=66) служила контрольной когортой и состояла из больных диссеминированным HER2+ РМЖ, получавших терапию T-DM1 без СТЛТ.

При анализе медицинской документации пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования, были использованы архивные истории болезни, амбулаторные карты пациентов, медицинские информационные системы «ВистаМед» и «1С: Медицина».

Изучаемые выборки сопоставлены по $p>0,05$ по основным исследуемым критериям. В исследовании изучались частота объективных ответов (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота нежелательных явлений (НЯ).

Анализ полученных данных проводился с использованием методов медицинской статистики (пакета программ Microsoft Office 365, в основном, Excel 2025), статистическая обработка полученных данных выполнена за счет языка программирования R (версия 4.6.1) в среде разработки RStudio (2026.09.0+174).

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение стереотаксической лучевой терапии на олигометастатические очаги в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином во второй линии приводит к достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ по сравнению с монотерапией трастузумаб эмтанзином.

2. Сокращение временного интервала между завершением стереотаксической лучевой терапии и началом введения иммуноконъюгата трастузумаб эмтанзина до 24 часов значимо снижает риск прогрессирования как по сравнению с группой ≥30 суток, так и по сравнению с группой монотерапии трастузумаб эмтанзином.

3. Разработанный метод лечения иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином через 24 часа после стереотаксической лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ с прогрессированием после трастузумаба и таксанов характеризуется высокой эффективностью при контролируемом профиле токсичности.

4. Независимыми благоприятными прогностическими факторами в достижении одногодичной выживаемости без прогрессирования у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ на фоне терапии иммуноконъюгатом

трастузумаб эмтанзином во второй линии являются: наличие 1-2 олигометастазов и сокращение интервала до 24 часов между завершением стереотаксической лучевой терапии и началом лечения трастузумаб эмтанзином.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов обоснована достаточным объемом выборки пациентов (175 пациентов) в соответствии с поставленными целью и задачами. В ходе диссертационного исследования применялись современные методы лабораторной и инструментальной диагностики обследования больных. Подсчет полученных данных проводился с применением современных методов статистического анализа.

Результаты проведенной работы были представлены на следующих международных и всероссийских конференциях и конгрессах: «Как повысить эффективность лекарственной терапии ЗНО?» (Санкт-Петербург, 27-28 марта 2023 г.); «Как повысить эффективность лекарственной терапии ЗНО? Обсудим на примере рака молочной железы» (Санкт-Петербург, 25-26 марта 2024 г.); VIII ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Онкология будущего» (Санкт-Петербург, 3-4 октября 2025 г.); Всероссийском конкурсе работ молодых ученых (Санкт-Петербург, 4-5 июня 2026 г.); VII ежегодной научно-практической конференции «Амбулаторная онкология и сопроводительная терапия» (Санкт-Петербург, 8-9 октября 2026 г.).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенной работы изложены в научных работах и включены в научную деятельность научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (акт о внедрении от 29.06.2026), а также в практическую деятельность клинико-диагностического отделения (акт о

внедрении от 29.06.2026), отделения радиотерапии (акт о внедрении от 29.06.2026) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Публикации

По теме научно-квалификационного исследования опубликовано 4 печатные работы, из них 2 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора

Автором определены цели и задачи диссертационной работы, сформулирована научная гипотеза, выполнен анализ современной международной и отечественной литературы по теме научно-квалификационного исследования, сформирована база данных для ретроспективной и проспективной частей исследования. Соискатель принимал активное участие в обследовании и лечении больных HER2+ омРМЖ, получавших терапию в клинико-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проводил динамическое наблюдение за данными пациентами. Личный вклад автора также состоит в статистической обработке и анализе полученных результатов, публикации научных работ по теме диссертационного исследования, представлении результатов на международных и отечественных научно-практических конференциях. Автором лично сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлен текст диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, собственных результатов, их обсуждения и заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 7 таблиц, 16 рисунков. Список использованной литературы включает 23 отечественных и 91 зарубежных источников.

Глава 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Понятие олигометастатической болезни

В современной диагностической парадигме метастатический процесс классифицируется в зависимости от выраженности опухолевой нагрузки и распространенности как олигометастатический или диссеминированный [74]. Концептуальную основу для идентификации олигометастатического состояния заложила спектральная теория, предложенная Сэмюэлом Хеллманом в 1994 г., в соответствии с которой злокачественные новообразования (ЗНО) целесообразно рассматривать не как дискретную категорию, а как непрерывный спектр злокачественного потенциала – от локализованных индолентных форм до опухолей с обширной диссеминацией [70]. Сам термин «олигометастазы» был предложен в 1995 г. Сэмюэлом Хеллманом и Ральфом Вайксельбаумом. Согласно концепции, олигометастатическое состояние занимает промежуточное положение между локальным и диссеминированным процессом. При этом метастазы ограничены по числу и локализации и характеризуются «незрелой метастатической компетентностью». У части пациентов с олигометастазами локальное лечение может носить не паллиативный, а потенциально излечивающий характер [53].

В 2018 году профессор Ральф Вайксельбаум получил премию памяти Дэвида А. Карновского за развитие концепции олигометастатического процесса. И уже в 2020 г. группой международных экспертов Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) был опубликован консенсус, регламентирующий классификацию олигометастатической болезни (ОМБ), но не подходы к лечению этого состояния [35]. Согласно консенсусу, в настоящее время под ОМБ подразумевают состояние злокачественного процесса с наличием 1-5 отдаленных

метастазов, потенциально излечимых при помощи методов локального контроля и включающее в себя такие четыре основные состояния, как (рисунок 1):

- синхронная ОМБ – состояние, при котором отдаленные метастазы диагностируются одновременно с первичной опухолью;
- олигорецидив (метахронная ОМБ) – состояние, при котором олигометастазы диагностируются после окончания системного метастатического заболевания;
- олигопрогрессирование (метахронная ОМБ) – состояние, при котором наблюдается рост одного или нескольких метастатических очагов при стабилизации первичной опухоли и других очагов на фоне системной терапии;
- олигоперсистенция – состояние, при котором наблюдается стабилизация всех метастатических очагов на фоне системного лечения.

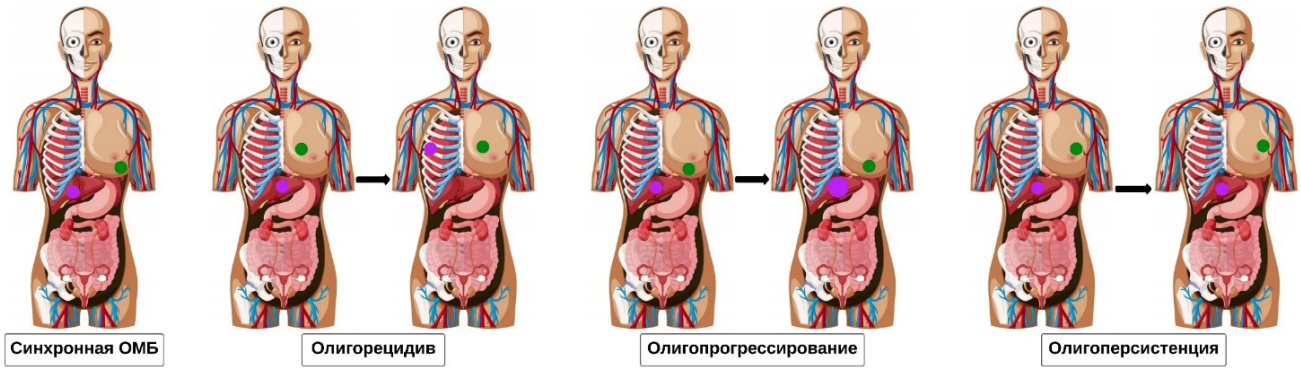


Рисунок 1 – Основные формы олигометастатической болезни (ОМБ)

Вместе с тем, были предусмотрены и три фазы ОМБ, которые могут находиться в вышеперечисленных состояниях (рисунок 2):

- de novo ОМБ – впервые выявленная ОМБ:
  - синхронная ОМБ;
  - олигорецидив;
  - олигопрогрессирование;

- повторная ОМБ – пациенты с диагностированной ранее леченой ОМБ:
  - олигорецидив;
  - олигопрогрессирование;
  - олигоперсистенция;
- индуцированная ОМБ – пациенты с ранее диагностированной полиметастатической болезнью (ПМБ):
  - олигорецидив;
  - олигопрогрессирование;
  - олигоперсистенция.

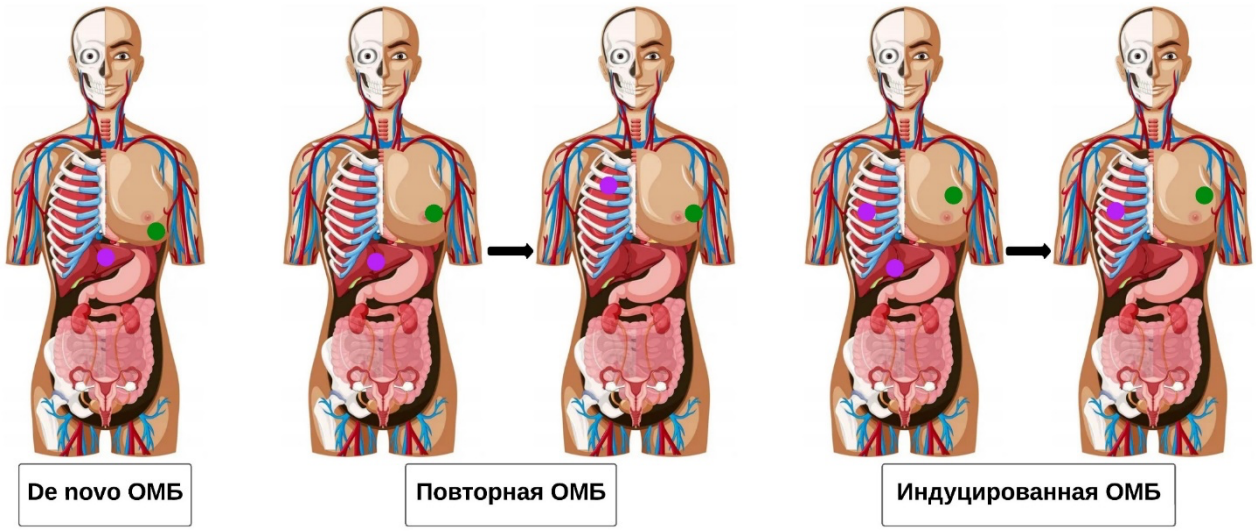


Рисунок 2 – Фазы олигометастатической болезни (ОМБ)

Таким образом, олигорецидив, олигопрогрессирование и олигоперсистенция не являются постоянным состоянием для больного омРМЖ, а могут переходить друг в друга в зависимости от ответа на системное и/ или локальное противоопухолевое лечение.

1.2 Применение системного лекарственного лечения и методов локального контроля при HER2-позитивном олигометастатическом раке молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из наиболее значимых проблем клинической онкологии, занимая лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин во всем мире [51; 52; 90]. В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин РМЖ составляет соответственно 22,4% и 15,9% [2; 3].

Рак молочной железы – крайне гетерогенное заболевание, в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, рецептора эпидермального фактора роста человеческого организма второго типа и Ki-67 различают несколько биологических подтипов РМЖ [4; 13; 15; 48]. В 15-20% регистрируется HER2-позитивный подтип (HER2+ РМЖ), который характеризуется повышенным риском развития висцеральных метастазов и метастазов в головном мозге [45]. Внедрение таргетной терапии на основе трастузумаба изменило биологию HER2+ РМЖ, значительно снизив агрессивный потенциал заболевания, что позволило больным данной категории жить долго и качественно [6; 54].

Трастузумаб – первое моноклональное антитело, зарегистрированное для лечения злокачественных новообразований (ЗНО), и, также первый разработанный таргетный препарат, действующий на рецептор эпидермального фактора роста второго типа у больных HER2+ РМЖ, характеризующийся высокой эффективностью и благоприятным профилем токсичности [46; 84; 85; 98; 110; 113]. Последующие исследования привели к разработке ряда новых лекарственных агентов, ориентированных на HER2-опосредованную сигнальную трансдукцию: тирозинкиназных ингибиторов, других моноклональных антител и иммуноконъюгатов [77; 102; 107; 109].

Несмотря на достижения в скрининге, ранней диагностике и лечении раннего РМЖ, заболевание выявляется в IV стадии в 3-10% случаев, а рецидив и/или отдаленные метастазы после завершения лечения – в 15-24% [41]. Стратегия комбинированного лечения при HER2+ омРМЖ базируется на интеграции высокоэффективной таргетной терапии и методов локального контроля на метастатические очаги. Основой этой стратегии остается системная анти-HER2-терапия, эффективность которой за последние два десятилетия принципиально изменила прогноз заболевания [74; 77; 109]. На фоне эффективной системной терапии часть больных HER2+ мРМЖ достигает длительной ремиссии, и наиболее вероятно это достигается именно при ограниченном метастатическом поражении [76].

В 2019 г. Y. Wong и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования вероятности долгосрочной выживаемости 483 больных с de novo HER2+ мРМЖ, получивших лечение в период с 1998 по 2015 год. Все пациенты получали трастузумаб, и 94 пациента (20%) также получали трастузумаб в комбинации с пертузумабом в качестве терапии первой линии. Шестьдесят три пациента (13%) достигли полного ответа. В группе пациентов с полным ответом применялись методы локального контроля первичной опухоли: хирургическое лечение и лучевая терапия применялись в 59% и 57% случаев соответственно. У пациентов с полным ответом чаще наблюдалось метастатическое поражение одного органа (79% против 51%; p=0,005) и чаще проводилось хирургическое лечение первичной опухоли или метастатического очага (59% против 22%; p<0,001). В группе полного ответа 5-летняя и 10-летняя ОВ составили 98% (95% ДИ 94,6-100%). Через 5 и 10 лет ни у одного пациента, достигшего полного ответа, не возникло прогрессирования заболевания. В группе пациентов, не достигших полного ответа, ОВ составила 45% (95% ДИ: 38,4-52,0%) и 4% (95% ДИ: 1,3-13,2%), а ВБП 12% (95% ДИ: 4,5-30,4%) и 0% через 5 и 10 лет соответственно. При многофакторном анализе наличие единственного метастатического очага, хирургическое лечение (первичной опухоли или метастатического очага), олигометастатическое поражение костей и центральной

нервной системы были связаны с полным ответом. Достижение полного ответа (ОР 0,014, p<0,001) и ER-позитивный статус опухоли (70%) (ОР 0,72, p=0,04) были достоверно связаны с длительной ОВ [63].

Сходные закономерности получены в ретроспективном анализе данных 998 больных РМЖ, получавших лечение по поводу РМЖ с 2014 по 2018 год. Среди этих пациентов у 63,7% были метастазы в кости, у 54,9% – метастазы только в кости, у 19,5% – метастазы во внутренние органы, у 17,7% – метастазы в лимфатические узлы, у 7,1% пациентов – метастазы в головном мозге и у 3,5% – метастазы в другие органы и системы. Сорок одному пациенту (36,3%) было назначено комбинированное лечение: сочетание системной терапии и абляционного лечения первичной опухоли или локального рецидива, или всех отдаленных метастазов. При медиане наблюдения в 67,2 месяца (95% ДИ) ВБП составила 35,2% (95% ДИ) в группе пациентов, получавших только системную терапию и 50% в группе пациентов, получавших комплексное лечение, ОВ составила 67,0% (95% ДИ) и 87,5% соответственно. При многофакторном анализе HER2-позитивного омРМЖ ОР=0,43 (95% ДИ 0,21-0,90; p=0,024) такие факторы, как только метастатическое поражение костей ОР=0,46 (95% ДИ, p=0,004) и «Intent-to-cure treatment» (лечение с намерением излечить) были достоверно связаны с более длительной ВБП. Однако увеличение ОВ было достоверно связано только с «Intent-to-cure treatment» (лечение с намерением излечить) ОР=0,24 (95% ДИ, p=0,002). При однофакторном анализе метастатическое поражение печени было связано с ухудшением ОВ, ОР=3,13 (95% ДИ, p=0,003) [80].

Вопрос о том, дает ли локальное воздействие на метастатические очаги дополнительный выигрыш по сравнению с одной системной терапией, изучался в ретроспективном исследовании Института Клодиуса Рего (Тулуза, Франция). Проведен анализ исходов у больных с омРМЖ, получавших системную терапию с добавлением методов локального контроля либо только системное лечение в период с января 2014 по декабрь 2018 года. В анализ включены данные 102 больных с de novo омРМЖ или олигорецидивом, соответствовавших

критериям: наличие от 1 до 5 ОМТС, отсутствие прогрессирования на фоне системной терапии, отсутствие интракраниальных метастазов. Синхронная ОМБ выявлена в 52,0% случаев (n=53/102), олигорецидив – в 48,0% (n=49). У большинства пациентов (52,9%) имелся единичный метастатический очаг; у 86,3% отмечено вовлечение одного органа. Наиболее частыми локализациями метастазов являлись кости, лимфатические узлы и печень. Наиболее частым биологическим подтипом являлся люминальный – 64,7%. Доля HER2+ опухолей составила 17,6% (n=18). У 87,5% больных в группе комбинированного лечения, методы локального контроля были направлены на ОМТС. Медиана времени от начала системной терапии до метода локального контроля составила 4,4 месяца (диапазон 0-47,1 месяца). При медиане наблюдения 50,4 месяца (95% ДИ 44,4-53,4 месяца) медиана ВБП для всей когорты составила 27,6 месяца (95% ДИ 17,2-48,4 месяца); 2-летняя и 5-летняя ВБП – 52,7% (95% ДИ 42,6-61,9%) и 34,8% (95% ДИ 24,4-45,3%) соответственно. Медиана ОВ не достигнута; 2-летняя и 5-летняя ОВ – 86,2% (95% ДИ 77,8-91,6%) и 63,2% (95% ДИ 50,7-73,4%) соответственно. В группе комбинированного лечения прогрессирование отмечено у 37,5% (n=15) больных, в группе системной терапии – у 75,8% (n=47). Полный радиологический ответ по критериям RECIST 1.1 был достигнут в 80,5% случаев в группе комбинированного лечения и в 19,4% случаев в группе системной терапии. При многофакторном анализе проведение комбинированного лечения было ассоциировано с достоверным увеличением как ВБП ОР=0,35 (95% ДИ 0,19-0,65, p=0,001), так и ОВ ОР=0,13 (95% ДИ 0,04-0,38, p<0,001). Также благоприятным в отношении ВБП и ОВ являлся HER+ статус опухоли по сравнению с трижды негативным биологическим подтипом: ОР=0,07 (95% ДИ 0,03-0,20, p<0,001) и ОР=0,05 (95% ДИ 0,02-0,18, p<0,001) соответственно. Наличие ОМТС в печени являлось независимым фактором более короткой ВБП ОР=2,13 (95% ДИ 1,05-4,31, p=0,035), а изолированное поражение костной ткани ассоциировалось с более длительной ВБП в однофакторном анализе, однако в многофакторной модели это различие не достигло статистической значимости. Количество метастазов (1 против ≥2) и тип метастазирования (синхронный против

метахронного) не оказывали значимого влияния на исходы. Токсичность комбинированного лечения была минимальной: случаев острой токсичности ≥3 степени не зарегистрировано, за исключением одного случая пневмоторакса (степень 3) после радиочастотной абляции, купированного консервативно. Хирургическое лечение, СТЛТ и криоабляция не сопровождались развитием токсичности ≥3 степени [101]. Однако ретроспективный характер исследования не позволяет исключить, что локальное лечение чаще получали больные с исходно более благоприятным прогнозом.

В ретроспективном одноцентровом исследовании, выполненном в США, проведен анализ исходов у больных с впервые выявленным (de novo) омРМЖ, получавших лечение с радикальной целью в период с 2000 по 2020 годы. В аналитическую когорту включены данные 39 больных, соответствовавших следующим критериям: наличие не более 4 ОМТС в одном органе (включая кости) при первичной диагностике и проведение радикального хирургического лечения первичной опухоли. Проведение СТЛТ на ОМТС не являлось обязательным условием включения. У большинства больных (84,6%) выявлен единичный метастатический очаг, у 69,2% отмечено изолированное костное поражение. Распределение по биологическим подтипам было следующее: люминальный А (HR+/HER2-) – 53,8% (n=21), люминальный HER2+ (HR+/HER2+) – 30,8% (n=12), нелюминальный HER2+ (HR-/HER2+) – 10,3% (n=4), трижды негативный (HR-/HER2-) – 5,1% (n=2). Всем больным было выполнено хирургическое лечение первичной опухоли: органосохраняющая операция выполнена в 38,5% случаев (n=15), мастэктомия в 61,5% (n=24). Неоадъювантная системная противоопухолевая лекарственная терапия проведена у 71,8% (n=28) больных: полный патоморфологический ответ был достигнут в 82,1% случаев. В более чем половине случаев была проведена адъювантная лучевая терапия (74,4%). Методы локального контроля применялись у 66,7% больных (n=26): СТЛТ применялась в 84,6% случаев (n=22). В остальных случаях применялась микроволновая абляция, хирургический метод. При медиане наблюдения 5,8 года (69,6 месяца) медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ

составила 77% (95% ДИ 61-95%). У 25 из 39 пациентов не зафиксировано рецидива или летального исхода; у 13 пациентов отмечено прогрессирование (все случаи – новые отдаленные метастазы, причем в 61,5% – в других органах, не вовлеченных исходно), зарегистрирован 1 летальный исход без прогрессирования заболевания. Медиана БРВ составила 7,1 года (85,2 месяца), 5-летняя БРВ – 58% (95% ДИ 42-81%). При проведении многофакторного анализа, биологический подтип опухоли и проведение методов локального контроля не влияли на БРВ [75]. Высокие показатели выживаемости в этой работе, вероятно, отражают строгий отбор больных с минимальным объемом метастатического поражения.

Особый интерес представляют результаты исследований, фокусирующихся на костных метастазах как наиболее благоприятной локализации для локального подхода. В ретроспективном одноцентровом исследовании, выполненном в Австралии, проведен анализ исходов у пациентов с впервые выявленным (de novo) омРМЖ с поражением только костной ткани, получавших лечение с радикальной целью в период с января 2014 по март 2024 года. В анализ включено 10 женщин, соответствующих строгим критериям: наличие не более 5 костных ОМТС, проведение хирургического лечения первичной опухоли и системной противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапия/ гормонотерапия/ анти-HER2-терапия) и ЛТ как на область первичной опухоли/грудной стенки, так и на костные метастазы. Более половины больных имели HER2+ биологический подтип опухоли (60%). У большинства больных (70%) имелся единственный костный ОМТС; у 20% – два, у 10% – три очага. Все пациенты получили тримодальную терапию: хирургическое лечение первичной опухоли, системная противоопухолевая лекарственная терапия, ЛТ (адъювантная ЛТ при необходимости и СТЛТ на костные ОМТС). При медиане наблюдения 30,8 месяца (диапазон 22,2–129,6 месяцев) медиана ВБП составила 40,2 месяца (95% ДИ 24,7-51,4). На момент завершения наблюдения (медиана 30,8 месяца) 9 из 10 больных (90%) были живы; у 6 (60%) не зафиксировано признаков прогрессирования заболевания, причем все они имели HR+/HER2- биологический подтип. Среди 6 больных с HER2+ статусом у 2 (33,3%) отмечено интракраниальное

прогрессирование. Авторы отмечают, что, несмотря на малый размер выборки, полученные результаты демонстрируют принципиальную возможность длительной ремиссии у молодых пациентов с ограниченным костным метастатическим поражением при реализации радикальной тримодальной стратегии, включающей аблативное облучение всех метастатических очагов. Особое значение для HER2-позитивного подтипа имеет использование двойной блокады HER2 в сочетании с локальными методами, что позволяет достичь впечатляющих показателей ВБП, сопоставимых с таковыми при ранних стадиях заболевания. Однако авторы подчеркивают необходимость проспективных рандомизированных исследований для уточнения оптимального подхода [39].

Более широкий взгляд на проблему применения СТЛТ при различных локализациях метастазов представлен в международном ретроспективном многоцентровом когортном исследовании, выполненном под эгидой Рабочей группы по радиохирургии и стереотаксической лучевой терапии Немецкого общества лучевой онкологии (DEGRO). Проведен анализ исходов применения СТЛТ на метастатические очаги у больных мРМЖ. В анализ включено 444 больных, получивших первый курс СТЛТ на 751 метастатический очаг в период с 2002 по 2021 год в 13 академических центрах Германии, Швейцарии и Кипра. ОМБ (≤5 метастазов) зафиксирована у 66% (n=294) пациентов. Синхронное метастазирование (в течение 6 месяцев от первичного диагноза) отмечено у 7% (n=32) пациентов с ОМБ, метахронное – у 59% (n=262). Распределение по биологическим подтипам опухоли было следующим: люминальный А (HR+/HER2–) – 37% (n=168), люминальный В (HR+/HER2+) – 19% (n=84), HER2-позитивный с отрицательными гормональными рецепторами (HR–/HER2+) – 14% (n=61), трижды негативный (HR–/HER2–) – 16% (n=69), данные отсутствовали у 14% (n=62). Таким образом, доля HER2+ опухолей (независимо от статуса рецепторов гормонов) составила 33% (n=145). СТЛТ проводилась на один или несколько метастатических очагов. Среди всех облученных метастазов 73% составили интракраниальные очаги, 27% – экстракраниальные (преимущественно костные – 13%, печеночные – 7%,

легочные – 5%). У 37% пациентов проведена СТЛТ на все известные очаги, у 62% – только на отдельные выбранные метастатические очаги. Системная терапия в период ±4 недель от СТЛТ проводилась у 64% (286/444) больных. Частота продолженного роста облученных очагов через 2 года составила 20% (95% ДИ 17-24%), при этом для интракраниальных метастатических очагов она была значительно выше (25%), чем для экстракраниальных (7,3%) (95% ДИ 4-12%, p<0,001). Медиана ВБП в общей когорте составила 8,7 месяца, а медиана ОВ 28,4 месяца. В подгруппе пациентов с ОМБ, которым была проведена СТЛТ на интракраниальные ОМТС, в результате многофакторного анализа выявлено, что трижды позитивный биологический подтип опухоли ассоциирован с достоверно более длительной ОВ ОР=0,434 (95% ДИ 0,198-0,951, p=0,037). Кроме того, проведение СТЛТ на все ОМТС независимо улучшало ОВ ОР=0,513 (95% ДИ 0,267-0,986, p=0,045). Влияние на ВБП в данной подгруппе не достигло статистической значимости, хотя отношение рисков было в пользу вмешательства. В подгруппе пациентов с ОМБ, получавших СТЛТ на экстракраниальные ОМТС, HER2+ биологический подтип в комбинации с отрицательными гормональными рецепторами, связан с достоверно более длительной ВБП ОР=0,240 (95% ДИ 0,06-0,965, p=0,044), а также синхронный характер метастазирования ОР=0,292 (p=0,008). Трижды негативный биологический подтип был независимым предиктором более короткой ОВ ОР=5,524 (95% ДИ 1,703-17,922, p=0,004). При этом проведение СТЛТ на все ОМТС не оказывало значимого влияния на ВБП и ОВ в данной подгруппе [65]. Таким образом, HER2+ статус оказался благоприятным фактором при облучении как интракраниальных, так и экстракраниальных очагов, а наиболее сложной для локального контроля локализацией остается головной мозг.

Исторически важным этапом в развитии стратегии комбинированного лечения стали результаты многоцентрового проспективного исследования II фазы TROG. Исследование было задумано в 2014 году, когда в Австралии для лечения HER2+ мРМЖ были доступны лишь трастузумаб и лапатиниб, а симптоматические метастазы в головном мозге оставались частой клинической

проблемой, несмотря на хороший экстракраниальный контроль. В то время стандартным подходом при олигометастазах в головном мозге являлось облучение всего головного мозга (ОВГМ) либо в адъювантном режиме после локальных методов лечения, либо при интракраниальном прогрессировании заболевания. Однако накапливались данные о том, что ОВГМ ухудшает когнитивные функции и качество жизни, особенно у пациентов с удовлетворительным прогнозом, каковыми как раз являлись больные HER2+ РМЖ, у которых медиана ОВ после выявления метастазов в головном мозге достигала 15-24 месяцев. Целью данного исследования являлось изучение возможности отказа от ОВГМ у больных HER2+ РМЖ (при наличии до 5 очагов в головном мозге) в пользу СТЛТ, при условии продолжения или скорейшего начала таргетной терапии. Первичной конечной точкой служила доля пациентов, которым потребовалось ОВГМ в течение 12 месяцев, а вторичными конечными точками были отсутствие локального прогрессирования (отсутствие роста облученных очагов), отсутствие интракраниального прогрессирования (отсутствие новых очагов в головном мозге), отсутствие экстракраниального прогрессирования, ОВ, токсичность. Анализ эффективности контроля над заболеванием показал высокую частоту достижения целевых показателей: только одному пациенту понадобилось проведение ОВГМ через 12 месяцев (1 случай из 24; 95% ДИ 72-99), а отсутствие признаков продолженного роста ранее облученных очагов зафиксировано в 91% наблюдений (95% ДИ 69-98). Частота отсутствия возникновения новых интракраниальных метастазов в других отделах головного мозга достигла 57% (95% ДИ 34-74), что коррелирует с данными классических исследований, где аналогичный показатель после локального воздействия варьировал в пределах 40-60%; при этом в большинстве случаев новые очаги были успешно пролечены повторной СТЛТ. Отсутствие экстракраниального прогрессирования заболевания через 12 месяцев отмечено у 69% пациентов (95% ДИ 45-84), что свидетельствует о высокой противоопухолевой активности анти-HER2-терапии. Профиль безопасности характеризовался лишь двумя случаями токсичности 3 степени (аллергическая

кожная реакция и судорожный синдром) и двумя эпизодами радионекроза 2 степени, проявлявшегося головными болями. В отношении таргетной терапии: 79% пациентов получали комбинацию пертузумаба и трастузумаба, остальные – T-DM1 или иные препараты, при этом у пяти пациентов (21%) в течение наблюдения была произведена смена режима (преимущественно с двойной блокады на T-DM1), что отражает реальную клиническую практику и стратегию усиления контроля при прогрессировании. Существенным ограничением исследования является включение исключительно пациентов с изолированным интракраниальным поражением, в связи с чем полученные результаты не могут быть напрямую экстраполированы на случаи ОМТС других локализаций, однако общие методологические принципы локальной и системной терапии сохраняют свою применимость [60].

Таким образом, совокупность представленных данных показывает, что HER2+ статус является одним из наиболее благоприятных прогностических факторов при омРМЖ, а комбинированная стратегия, сочетающая анти-HER2-терапию и локальное воздействие на метастатические очаги, ассоциирована с длительной ВБП и ОВ. Наибольший опыт применения СТЛТ в этой популяции накоплен для интракраниальных и костных метастазов. Вместе с тем доказательная база основана преимущественно на ретроспективных исследованиях с небольшим числом HER2+ больных и вероятной селекцией больных с благоприятным прогнозом, а результаты отдельных работ противоречивы. Это обосновывает необходимость проспективных исследований, направленных на уточнение оптимального сочетания и последовательности компонентов комбинированной терапии у больных HER2+ омРМЖ. При этом в большинстве рассмотренных работ основным методом локального контроля являлась СТЛТ, что обусловливает необходимость детального анализа ее возможностей и ограничений при метастатическом РМЖ.

1.3 Применение стереотаксической лучевой терапии как метода локального контроля при метастатическом раке молочной железы

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) – метод прецизионного подведения высокой дозы ионизирующего излучения к мишени за одну или несколько фракций с крутым градиентом дозы на границе с окружающими нормальными тканями.

Она была внедрена в практику в 1967 году и долгое время применялась только при лечении интракраниального опухолевого распространения. В 1990-х гг. СТЛТ была разработана как альтернатива метастазэктомии для лечения экстракраниальных метастазов. В 2001 году СТЛТ для лечения экстракраниальной патологии была одобрена FDA (Food and Drug Administration) в США, а в настоящее время СТЛТ включена в мировые стандарты лечения [10; 11; 14].

В настоящее время СТЛТ входит в международные стандарты лечения метастатического поражения головного мозга, позвоночника, костей, легких и печени и обеспечивает локальный контроль облученных очагов на уровне 85-95% [12].

Для понимания терапевтического потенциала СТЛТ в лечении метастатической болезни, следует отметить, что с биологической точки зрения, в дополнение к прямой цитотоксичности, СТЛТ может задействовать новый механизм радиационно-индуцированного повреждения опухолевой ткани, включающий повреждение микрососудов и эндотелиальный апоптоз, что приводит к нарушению микроциркуляторного русла и гибели ткани, питаемой этой сосудистой сетью [49].

Более того, СТЛТ может также индуцировать эффект вакцинации «in situ», способный активировать механизмы клеточного противоопухолевого иммунитета [34; 83].

В режимах высокодозного облучения с существенной дозой на фракцию доминирующую роль в элиминации опухолевых клеток играют непрямые

механизмы гибели, включающие сосудистый, иммунный и немишенный компоненты. Сложный, недостаточно прогнозируемый характер немишенных радиобиологических эффектов требует междисциплинарного подхода и способствует эволюции концептуальных основ радиобиологии [17].

Адекватное объяснение этих феноменов, таких как абскопальный эффект и «эффект свидетеля», возможно лишь на основе синергии трех фундаментальных моделей: линейно-квадратичной (описывающей прямые повреждения ДНК), сосудистой (объясняющей повреждение микроокружения опухоли) и иммунной (характеризующей системный противоопухолевый ответ) [7; 19; 31].

Ключевым патофизиологическим звеном является трансляция радиационных сигналов (главным образом, индукция апоптоза) от облученных клеток к интактным. Реализация этого процесса происходит по меньшей мере двумя путями: через межклеточные контакты и посредством паракринной секреции биологически активных медиаторов. Последний механизм инициируется мощной активацией иммунной системы, вызванной радиационно-индуцированной экспрессией опухолевых антигенов [17].

Таким образом, биологические механизмы действия СТЛТ, включающие как прямое повреждение ДНК опухолевых клеток, так и опосредованное влияние на микроциркуляторное русло, в сочетании с высокой пространственной селективностью облучения создают уникальные возможности для эффективного контроля метастатических очагов при минимальной токсичности для окружающей нервной ткани.

При мРМЖ СТЛТ применяется с различными целями, которые во многом определяются локализацией метастазов, и наиболее весомая доказательная база накоплена при метастатическом поражении головного мозга (ГМ). Оно развивается у 15-30% больных мРМЖ, а при HER2-позитивном и трижды негативном подтипах – до 30-50% [103]. Стереотаксическая лучевая терапия пришла на смену облучению всего головного мозга (ОВГМ) благодаря серии рандомизированных исследований. В исследовании N0574 (n=213; 1-3 метастаза) добавление ОВГМ к СТЛТ улучшало интракраниальный контроль, но не влияло

на ОВ и увеличивало частоту когнитивного ухудшения через 3 мес. с 63,5% до 91,7% [43]. Проспективное исследование JLGK0901 (n=1194) показало, что ОВ после радиохирургии при 5-10 метастазах не уступает таковой при 2-4 очагах [97]. После хирургического удаления метастаза СТЛТ ложа опухоли снижает частоту местного рецидива по сравнению с наблюдением и сопоставима с ОВГМ по ОВ при лучшем сохранении когнитивных функций [78; 79]. На основании этих данных рекомендации ASCO-SNO-ASTRO (2022) рассматривают СТЛТ как метод выбора при 1-4 метастазах и допускают ее применение при большем числе очагов [111].

Вместе с тем прогностическая значимость метастазов в ГМ, традиционно ассоциируемых с генерализацией заболевания и неблагоприятным прогнозом, существенно зависит от гистологии и биологического подтипа первичной опухоли [8; 9]. В ретроспективном исследовании 383 больных РМЖ с метастазами в ГМ медиана ОВ составила 7,3 мес. при трижды негативном подтипе, 10,0 мес. – при люминальном HER2-негативном, 17,9 мес. – при нелюминальном HER2-позитивном и 22,9 мес. – при люминальном HER2-позитивном, в другой серии (n=264) медиана ОВ при HER2-позитивном статусе составила 31,3 мес. против 14,1 мес. при HER2-негативном ($p<0,01$) [42; 50]. Благоприятный прогноз при HER2+ РМЖ связан с применением анти-HER2-терапии, в том числе обладающей интракраниальной активностью [16]. Это ставит вопрос о последовательности лечения: когда СТЛТ можно отложить, а когда ее следует сочетать с системной терапией и с каким интервалом.

Если при метастазах в ГМ СТЛТ стала стандартом, то при поражении костей ее место определено менее однозначно. Кости являются наиболее частой локализацией метастазов РМЖ, особенно при люминальном подтипе, а изолированное поражение костей сопровождается наиболее благоприятным прогнозом, что повышает требования к длительному локальному контролю и профилактике патологических переломов и компрессии спинного мозга [37]. Конвенционная паллиативная ЛТ обеспечивает полный ответ болевого синдрома не более чем у трети больных, тогда как СТЛТ позволяет подвести к позвонку

аблативную дозу при соблюдении ограничений на спинной мозг. В исследовании III фазы CCTG SC.24 (n=229) СТЛТ в дозе 24 Гр за 2 фракции обеспечила полный ответ болевого синдрома через 3 мес. у 35% больных против 14% после ЛТ 20 Гр за 5 фракций (p=0,0002), и преимущество сохранялось через 6 мес. (32% против 16%) [95]. При метастазах вне позвоночника СТЛТ также обеспечивала более частое снижение болевого синдрома, чем конвенционная ЛТ [91]. Таким образом, при метастазах в кости результат СТЛТ зависит от режима и отбора больных: метод наиболее оправдан при благоприятном прогнозе, ограниченном числе очагов, повторном облучении и в послеоперационном периоде, а его специфическим риском остается компрессионный перелом позвонка. При метастазах во внутренних органах СТЛТ рассматривается как неинвазивная альтернатива метастазэктомии и абляции, не требующая длительного перерыва системной терапии. Локальный контроль легочных метастазов достигает 85-95%, а при метастазах в печень зависит от дозы и размера очага и существенно выше при биологически эквивалентной дозе более 100 Гр [12; 21; 59]. Проспективные исследования II фазы, включавшие только больных РМЖ, показали низкую частоту тяжелой токсичности при облучении этих локализаций [92]. По данным нерандомизированных исследований, около 20% больных после СТЛТ достигают выживаемости без прогрессирования (ВБП) продолжительностью 2-4 года и более, а часть больных РМЖ с ограниченным числом очагов пережила 10-летний рубеж [25; 71; 72; 73; 93; 100]. Однако такие результаты отражают отбор больных с благоприятным течением болезни, и вопрос о влиянии СТЛТ на выживаемость может быть решен только в рандомизированных исследованиях.

Именно этот вопрос стал предметом рандомизированных исследований, в которых СТЛТ подвергались все выявленные очаги при ограниченном метастатическом поражении или только прогрессирующие очаги на фоне эффективной системной терапии.

Основой для обсуждения роли СТЛТ при РМЖ стали результаты II фазы исследования NRG-BR002, представленные на ASCO 2022. В это исследование включались больные омРМЖ с ≤4 экстракраниальными метастазами, при этом все

метастатические очаги подвергались СТЛТ, а максимальный диаметр любого метастаза не превышал 5 см. Пациенты были стратифицированы по количеству метастазов, статусу гормональных рецепторов, статусу HER2 и предшествующей системной терапии по поводу мРМЖ. У большинства пациентов наблюдался ER-позитивный HER2-негативный подтип опухоли (n=99, 79%); трижды позитивный и трижды негативный подтипы встречались в 10% и 8% случаев (n=13, n=10 соответственно), а наименьшую подгруппу составили пациенты с HER2+ биологическим подтипом (2%, n=3). При медиане наблюдения 36 мес. у больных омРМЖ, получавших комплексное лечение, ВБП составила 19,5 мес. против 23 мес. в группе только системной терапии; 3-летняя общая выживаемость (ОВ) – 68,9% против 71,8% соответственно [69]. Схожие результаты получены в рандомизированном исследовании II фазы EXTEND [28]. В исследование было включено 43 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1 в группу СТЛТ + системная терапия (n=22) и группу только системной терапии (n=21). Анализ исходных клинико-патологических характеристик показывает, что подавляющее большинство пациентов (74,4%) имели гормон-позитивный биологический подтип опухоли, при этом частота HER2+ опухолей составила всего 16,3% (n=7), а частота трижды негативного подтипа 20,9% (n=9). При медиане наблюдения 24,8 месяца добавление СТЛТ к системной лекарственной терапии не улучшило ВБП: медиана составила 15,6 месяца в группе СТЛТ против 24,9 месяца в группе системной терапии (ОР 0,91; 95% ДИ 0,34-2,48; p=0,86). Аналогично, не было выявлено различий в ОВ, времени до смены системной терапии и времени до появления новых отдаленных очагов. Важно отметить, что локальный контроль в группе СТЛТ был абсолютным (100%), однако все случаи прогрессирования происходили за счет новых метастатических очагов. Обновленные данные, опубликованные в 2026 г., подтвердили этот результат: при медиане наблюдения 46 мес. медиана ВБП составила 23,3 мес. в группе СТЛТ против 24,9 мес. в группе системной терапии (ОР 0,73; 95% ДИ 0,29-1,83; p=0,497); различий в ОВ, времени до смены системной терапии и времени до появления новых очагов также не выявлено [30]. Преобладание в выборке пациентов с люминальным

биологическим подтипом имеет решающее значение для понимания результатов. Современные схемы системной терапии для HR+ рака (ингибиторы ароматазы, ингибиторы CDK4/6, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) демонстрируют высокую эффективность даже при метастатическом процессе, обеспечивая длительный контроль заболевания. Люминальный биологический подтип менее иммуногенен, чем трижды негативный и HER2+, и реже сопровождается выраженным противоопухолевым иммунным ответом.
В исследовании EXTEND были проведены дополнительные иммунологические анализы (проточная цитометрия, секвенирование Т-клеточных рецепторов, цитокиновый профиль), которые не выявили активации системного Т-клеточного ответа в группе СТЛТ, что контрастирует с ранее описанными эффектами при олигометастатическом раке других локализаций [29; 58]. Это наблюдение получило подтверждение в агрегированном анализе всех когорт EXTEND (n=334), в котором в качестве локального воздействия в 98% случаев использовалась ЛТ. Добавление локального воздействия к системной терапии увеличило ВБП (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41-0,72; p<0,001), однако выигрыш был получен в когортах рака поджелудочной железы, рака предстательной железы и опухолей других локализаций, тогда как в когортах РМЖ и рака почки результат оказался неубедительным. При этом выраженная системная иммунная активация после ЛТ (индукция пролиферирующих CD8+PD-1+Ki-67+ Т-лимфоцитов, секреция цитокинов, экспансия клонов Т-клеточного рецептора) отмечалась именно в когортах с выигрышем по ВБП, но не в когортах РМЖ и рака почки [30]. Доля больных HER2+ РМЖ в этих исследованиях составила лишь 12% и 16,3% соответственно, что не позволило оценить эффект СТЛТ в этой подгруппе.

Независимо от локализации метастазов большинство больных мРМЖ получают СТЛТ на фоне системной терапии, поэтому эффективность и безопасность таких комбинаций имеют принципиальное значение. Доклинические исследования показывают, что ионизирующее излучение повышает иммуногенность опухолевых клеток и усиливает противоопухолевый иммунитет при сочетании с иммуномодулирующими агентами [47; 61; 81; 86; 104; 106].

Наличие HER2-рецептора на опухолевых клетках делает их более иммуногенными, часть действия анти-HER2-антител реализуется через антителозависимую клеточную цитотоксичность, что создает предпосылки для синергизма с СТЛТ. Безопасность комбинаций обобщена в международном консенсусе, одобренном ESTRO, и в системе оценки ESMO–ESTRO (2025) [44; 56; 57] (таблица 1).

Таблица 1 – Применение системного лекарственного лечения и СТЛТ: эффективность и безопасность

Группа препаратов	**Препарат**	**Эффективность**	**Токсичность**	**Рекомендации по сочетанному применению**
CDK4/6 ингибиторы	Палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб	Увеличивается	Увеличивается	С осторожностью
PI3K ингибиторы	Алпелисиб	Увеличивается	Не известно	Не рекомендуется
Анти-HER2	Трастузумаб	Увеличивается	Безопасно	Возможно
	Пертузумаб	Увеличивается	Безопасно	Возможно
	Лапатиниб	Увеличивается	Безопасно	Возможно
	T-DM1	Не известно	Увеличивается	С осторожностью, в связи с недостаточностью данных

Продолжение таблицы 1

Группа препаратов	**Препарат**	**Эффективность**	**Токсичность**	**Рекомендации по сочетанному применению**
PARP ингибиторы	Олапариб	Увеличивается	Увеличивается	С осторожностью
	Талазопариб	Увеличивается	Увеличивается	С осторожностью
Иммунотерапия	Атезолизумаб	Не известно	Безопасно	Возможно
	Пембролизумаб	Не известно	Безопасно	Возможно

Наибольший интерес вызывает сочетание СТЛТ с иммуноконъюгатами. По данным ретроспективных исследований, применение T-DM1 одновременно с СТЛТ метастазов в ГМ ассоциировано с повышением частоты клинически значимого радионекроза; в качестве механизма предполагается дисрегуляция аквапорина-4 в астроцитах [108]. Метаанализы последних лет подтверждают зависимость риска от временного соотношения облучения и введения препарата, причем для экстракраниальных очагов данных существенно меньше [87; 105]. Однако эти результаты были получены в рамках описательного анализа: временные интервалы между лучевой терапией и введением препарата во включенных исследованиях значительно различались и варьировали в широких пределах, что не позволяет провести количественную оценку зависимости «время–токсичность» и требует осторожной интерпретации. Оптимальный интервал между СТЛТ и введением T-DM1 не определен, а проспективные данные о безопасности такого сочетания практически отсутствуют.

Таким образом, при мРМЖ СТЛТ стала методом локального контроля для всех основных локализаций метастазов, но уровень доказательности различается: при метастазах в ГМ СТЛТ является стандартом, при метастазах в позвоночник она улучшает контроль боли в отобранной популяции, при метастазах в легкие и печень обеспечивает высокий локальный контроль при низкой токсичности. Влияние СТЛТ на выживаемость остается недоказанным, поскольку рандомизированные исследования включали преимущественно больных люминальным HER2-негативным РМЖ. Больные HER2+ мРМЖ остаются недостаточно изученной группой, хотя именно у них длительный системный контроль на фоне анти-HER2-терапии и более высокая иммуногенность опухоли создают благоприятные условия для применения СТЛТ, а вопрос безопасности и оптимального интервала при сочетании СТЛТ с T-DM1 остается нерешенным. Это обосновывает необходимость проспективной оценки эффективности и безопасности комбинированного применения СТЛТ и анти-HER2-терапии.

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности лечения второй линии за счет сочетанного воздействия стереотаксической лучевой терапии и иммуноконъюгата трастузумаб эмтанзина через 24 часа после окончания лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ, прогрессирующих на режимах, включающих в себя трастузумаб и таксаны.

Глава 2
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-квалификационное исследование проведено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации на базе отделения радиотерапии и клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Исследование получило одобрение на заседании локального этического комитета (протокол заседания № 17 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 28.09.2023). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на проведение необходимых лечебно-диагностических процедур.

2.1 Характеристика пациентов

В исследование были включены 175 больных HER2+ мРМЖ, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с последующим продолжением лечения преимущественно в онкологических учреждениях Северо-Западного округа, включая онкологические учреждения Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Проспективная часть (группа № 1) включала пациентов, получавших лечение в период с 2022 по 2025 гг.; ретроспективная часть (группы № 2-4) – пациентов, получавших терапию T-DM1 в период с 2016 по 2025 гг. Согласно дизайну исследования, критериями стратификации служили характер метастатического процесса, факт и сроки проведения СТЛТ в анамнезе. В соответствии с которым все пациенты были разделены на 4 независимые группы (рисунок 3).

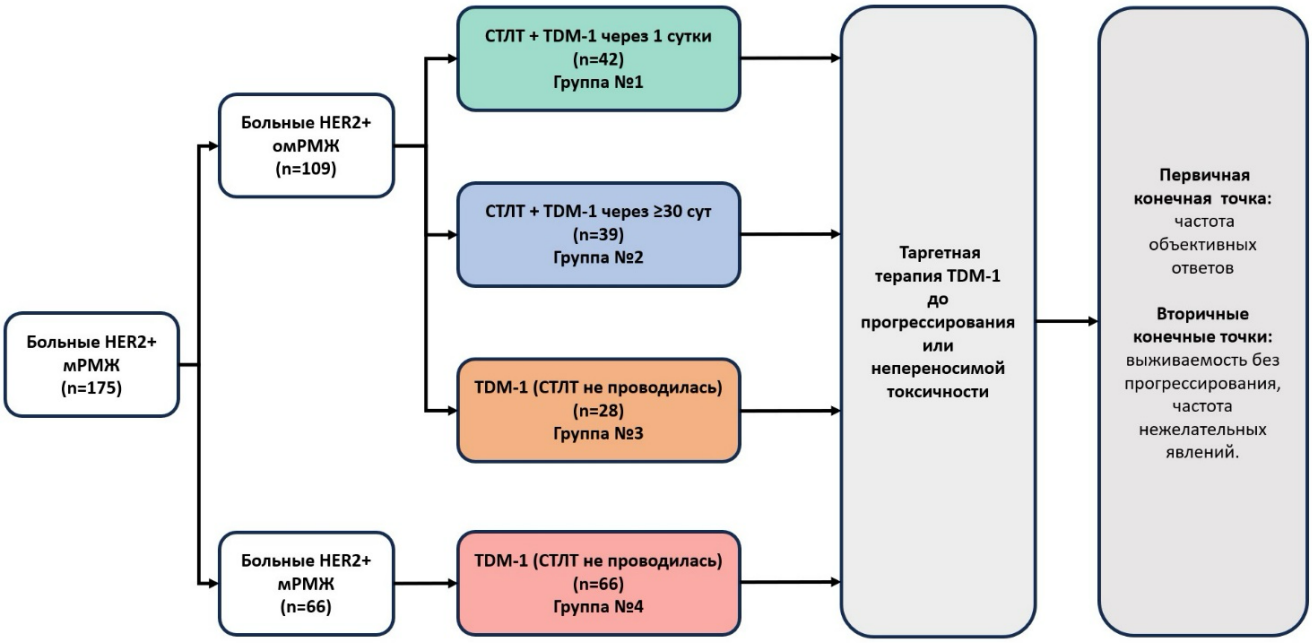


Рисунок 3 – Дизайн исследования

В группу № 1 (n=42) включено 49 пациентов, анализу эффективности и токсичности подлежали данные 42 пациентов, которым на доступные ОМТС была проведена СТЛТ с последующим началом терапии T-DM1 через 24 часа после завершения СТЛТ.

Из первоначальной когорты, включившей 49 пациентов, 7 (14,3%) пациентов были исключены из первичного анализа эффективности и безопасности в соответствии с принципами сохранения методологической чистоты исследования. Биомаркерное несоответствие стало основанием для исключения двух пациентов: при пересмотре гистологического материала в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у данных пациентов не подтвердились критерии HER2-позитивности (отсутствие экспрессии HER2 3+ или статуса HER2 2+ с амплификацией по FISH). Организационно-логистические факторы обусловили исключение еще двух пациентов: смена места жительства (n=1), смена режима лечения по альтернативной схеме по месту жительства (n=1). Наиболее клинически значимым основанием для исключения стало развитие висцерального криза у трех пациентов на первом цикле терапии, что проявилось появлением новых

метастатических очагов. Данная клинико-рентгенологическая картина не соответствовала фундаментальным критериям истинной ОМБ (индолентное течение и потенциал для длительного контроля).

Группа № 2 (n=39) включала в себя данные больных HER2+ омРМЖ, которым на доступные ОМТС была проведена СТЛТ с последующим началом терапии T-DM1 через интервал ≥30 суток после завершения СТЛТ.

Группа № 3 (n=28) включала в себя данные больных HER2+ омРМЖ, получавших только таргетную терапию иммуноконъюгатом T-DM1 без применения СТЛТ на ОМТС.

Группа № 4 (n=66) включала в себя данные 66 больных распространенным HER2+ мРМЖ. Всем пациентам этой группы проводилась таргетная терапия T-DM1 без использования СТЛТ.

Все пациенты до включения в исследование получали стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, включающую применение трастузумаба и таксанов. Указанное лечение могло проводиться как в адъювантном/неоадъювантном режиме (при раннем и местнораспространенном РМЖ), так и по поводу метастатической болезни. Важно отметить, что 100% пациентов в анамнезе получали лечение трастузумабом, что обеспечивает однородность группы в отношении предшествующей противоопухолевой терапии.

Количественная характеристика метастатической нагрузки показала, что среднее количество ОМТС на одного пациента составляло 4 (диапазон: 1-5), что соответствует критериям ОМБ.

Пациенты во всех группах были сбалансированы по возрасту, функциональному статусу по шкале ECOG, рецепторному статусу опухоли, количеству и локализации ОМТС, объему предшествующего лечения (таблицы 2, 3).

Совокупность демографических и клинических характеристик представленной когорты соответствует типичному профилю больных HER2+ РМЖ, что обеспечивает репрезентативность полученных результатов для целевой популяции.

Таблица 2 – Клинические и морфологические характеристики больных

Критерии	**Группа № 1 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут. (n=42), %**	**Группа № 2 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через ≥30 сут. (n=39), %**	**Группа № 3 омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n=28), %**	**Группа № 4 мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n=66), %**	**p-значение**
Возраст, лет, медиана (диапазон)	52 (36-75)	54 (32-82)	52 (28-70)	55 (28-76)	0,39
ECOG					
0	31 (73,8)	29 (74,4)	21 (75,0)	49 (74,2)	0,99
1	11 (26,2)	10 (25,6)	7 (25,0)	17 (25,8)	0,99
Рецепторный статус опухоли					
HER2 (3 +/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
Количество ОМТС					
1-5	42 (100,0)	39 (100,0)	28 (100,0)	–	–
Локализация метастазов					
Висцеральные	21 (50,0)	23 (59,0)	16 (57,1)	39 (59,1)	0,8
Головной мозг	13 (31,0)	10 (25,6)	7 (25,0)	15 (22,7)	0,81
Кости	8 (19,0)	6 (15,4)	5 (17,9)	12 (18,2)	0,98

Таблица 3 – Предшествующее лечение больных

Лечение	**Группа №1 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут. (n=42), %**	**Группа №2 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через ≥30 сут. (n=39), %**	**Группа №3 омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n=28), %**	**Группа №4 мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n=66), %**	**p-значение**
	Комплексное лечение раннего/местнораспространенного РМЖ				
	n=28/42	n=24/39	n=23/28	n=47/66	
	Неоадъювантный этап				
Трастузумаб-содержащие режимы	19 (67,9)	14 (58,3)	14 (60,9)	30 (63,8)	0,91
Таксаны	19 (67,9)	14 (58,3)	14 (60,9)	30 (63,8)	0,91
Антрациклин-содержащие режимы	10 (35,7)	10 (41,7)	11 (47,8)	24 (51,1)	0,6
Пертузумаб-содержащие режимы	4 (14,3)	6 (25,0)	10 (43,5)	13 (27,7)	0,14
	Адъювантный этап				
Трастузумаб-содержащие режимы	28 (100,0)	24 (100,0)	23 (100,0)	47 (100,0)	–
Таксаны	9 (32,1)	10 (41,7)	11 (47,8)	25 (53,2)	0,34
Антрациклин-содержащие режимы	10 (35,7)	8 (33,3)	8 (34,8)	15 (31,9)	0,99
Пертузумаб-содержащие режимы	0	3 (12,5)	1 (4,3)	5 (10,6)	0,19

Продолжение таблицы 3

Лечение	**Группа № 1 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут. (n=42), %**	**Группа № 2 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через ≥30 сут. (n=39), %**	**Группа № 3 омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n=28), %**	**Группа № 4 мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n=66), %**	**p-значение**
	Лечение метастатического заболевания				
Трастузумаб-содержащие режимы	19 (67,9)	15 (62,5)	16 (69,6)	34 (72,3)	0,85
Таксаны	16 (57,1)	12 (50,0)	10 (43,5)	25 (53,2)	0,80
Пертузумаб-содержащие режимы	8 (28,6)	6 (25,0)	6 (26,1)	15 (31,9)	0,93
	Лечение *de novo* метастатического заболевания				
	n=14/42	n=15/39	n=5/28	n=19/66	
Трастузумаб-содержащие режимы	14 (100,0)	15 (100,0)	5 (100,0)	19 (100,0)	–
Таксаны	14 (100,0)	15 (100,0)	5 (100,0)	19 (100,0)	–
Пертузумаб-содержащие режимы	9 (64,3)	8 (53,3)	2 (40,0)	8 (42,1)	0,66

Критерии включения:

1. Демографические параметры: женщины в возрасте ≥18 лет с верифицированным диагнозом метастатического рака молочной железы (мРМЖ).

2. Предшествующая терапия: обязательное получение стандартной терапии, включающей таксаны и анти-HER2-препараты.

3. Олигометастатический статус (только для групп 1-3):

– количество метастатических очагов: 1-5;

– максимальный диаметр любого очага: ≤5 см.

4. HER2-статус: подтвержденная экспрессия HER2 3+ по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) или амплификация гена HER2 при гибридизации in situ (FISH).

5. Функциональный статус: индекс ECOG 0-1.

Критерии исключения:

1. Предшествующее лечение: терапия T-DM1 в анамнезе.

2. Неврологическая патология:

– неконтролируемые метастазы в головном мозге;

– канцероматозный менингит с неврологической симптоматикой.

3. Сопутствующая онкопатология: первично-множественные злокачественные опухоли, требующие активного лечения.

4. Физиологические состояния: беременность или лактация.

5. Верификация HER2-статуса: отсутствие подтверждения HER2-позитивности (3+ по ИГХ или амплификация по FISH) при пересмотре гистологического материала в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

2.2 Обследование пациентов

Перед началом лечения, всем пациентам, включенным в группу № 1, проводилось полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Клиническое обследование включало в себя: физикальный осмотр, сбор анамнеза, оценку клинического течения заболевания.

Среди лабораторных исследований обязательными являлись:

– клинический анализ крови с указанием лейкоцитарной формулы;

– биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий белок, альбумин, С-реактивный белок, креатинин, мочевина, ЩФ, ЛДГ, глюкоза);

– коагулограмма;

– анализ крови на RW, Ф-50, HCV, HBsAg.

В качестве методов инструментальной диагностики использовались:

– электрокардиограмма (ЭКГ);
– эхокардиография (ЭХО-КГ);
– компьютерная томография (КТ) органов брюшной, грудной полостей, органов малого таза с контрастированием;
– магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием.

Во всех случаях обязательным являлось проведение биопсии опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала, пересмотра гистологического материала в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

При анализе медицинской документации пациентов, включенных в группы № 2, 3, 4, были использованы архивные истории болезни, амбулаторные карты пациентов, медицинские информационные системы «ВистаМед» и «1С: Медицина».

Ретроспективно, с помощью данных клинического, лабораторного и инструментального обследований (КТ, МРТ) оценены нежелательные явления (НЯ) и динамика основного процесса, согласно критериям RECIST 1.1.

2.3 Лечение пациентов

Лечение больных HER2+ омРМЖ, включенных в группу № 1 (стратегия «СТЛТ + T-DM1 через 24 часа»), проводилось в 2 этапа. На первом этапе всем пациентам проводилась СТЛТ на доступные ОМТС с последующим введением иммуноконъюгата T-DM1 через 24 часа после завершения облучения. Выбор параметров СТЛТ (режим фракционирования, суммарная очаговая доза) осуществлялся в соответствии с международными консенсусными рекомендациями ESTRO/EORTC, с учетом трех ключевых факторов (таблица 4, рисунок 4):

1. Максимального диаметра метастатического очага.
2. Анатомической локализации.
3. Близости к критическим органам риска.

Через 24 часа после завершения СТЛТ инициировалось введение иммуноконъюгата T-DM1. Терапия проводилась в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями Минздрава России. Первоначально осуществлялись три цикла лечения в условиях дневного стационара. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 3,6 мг/кг массы тела. Продолжительность каждой инфузии составляла 30 минут с интервалом 21 день между введениями.

Перед каждым введением T-DM1 проводился комплексный лабораторный контроль, включавший клинический и биохимический анализы крови. Оценка нежелательных явлений осуществлялась в соответствии с общепринятой системой CTCAE версии 5.0. Особое внимание уделялось мониторингу потенциальной гепатотоксичности, кардиотоксичности и гематологических осложнений, характерных для данного класса препаратов.

Таблица 4 – Режимы дозирования СТЛТ в зависимости от ОМТС

Локализация ОМТС	**Режим фракционирования**	**СОД (Гр)**
Периферические ОМТС в легких	3 фракции	60
Периферические ОМТС с тесным контактом с грудной стенкой	4 фракции	54
Центральные ОМТС в легких	5 фракций	50
ОМТС в печени	3-4 фракции	60
Костные ОМТС	2-3 фракции	24-30
ГМ – ОМТС <2 см	1 фракция	24
ГМ – ОМТС 2-4 см	1 фракция	18
ГМ – ОМТС >4 см	3-5 фракций	24-30

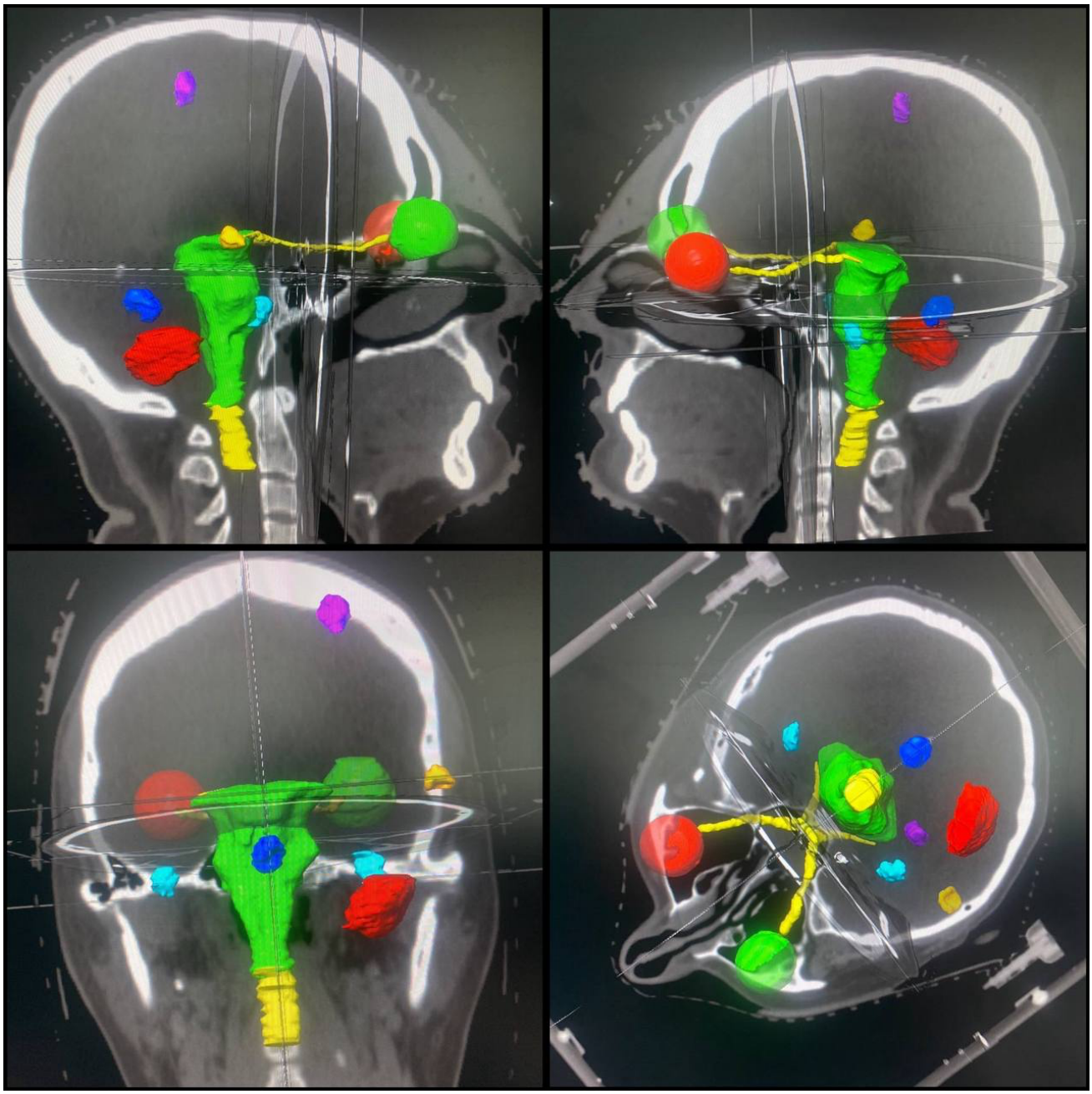


Рисунок 4 – Планирование СТЛТ

Контроль инструментальных показателей проводился после второго и четвертого циклов терапии T-DM1. Обследование включало ЭХО-КГ, 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 больных HER2+ омРМЖ, в чьем лечении 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, системный, этап был отсрочен относительно завершения СТЛТ на интервал не менее 30 суток. По истечении этого периода пациенты начинали получать системную терапию T-DM1 в том же стандартном режиме, что и в группе № 1, до прогрессирования или непереносимой токсичности. При возникновении нежелательных явлений доза препарата пошагово редуцировалась, согласно официальной инструкции.

Перед каждой инфузией T-DM1 выполнялся комплексный лабораторный мониторинг, включавший клинический и биохимический анализы периферической крови. Регистрация и градация нежелательных явлений проводились в соответствии с общепринятой системой CTCAE версии 5.0. Пристальное внимание в рамках мониторинга безопасности уделялось оценке функционального состояния печени, миокарда и показателей гемопоэза, ввиду профиля токсичности, характерного для конъюгированных препаратов. При возникновении нежелательных явлений доза препарата пошагово редуцировалась, согласно официальной инструкции. Инструментальная оценка эффективности (КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием и МРТ головного мозга с контрастным усилением) осуществлялась с периодичностью каждые 2 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 «Только терапия T-DM1») включала данные больных HER2+ омРМЖ, которые получали только терапию T-DM1 в том же стандартном режиме, что и в группе № 1, 2 без применения СТЛТ в анамнезе, до прогрессирования или непереносимой токсичности. При регистрации нежелательных явлений доза препарата редуцировалась по установленной схеме снижения в полном соответствии с официальной инструкцией к препарату.

Для стандартизированной оценки безопасности нежелательные явления документировали и классифицировали согласно критериям CTCAE v.5.0. В рамках мониторинга особое внимание уделялось гематологическим показателям, а также функции печени. Инструментальную оценку ответа (КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием и МРТ головного мозга с в/в контрастированием) выполняли с регулярностью 1 раз в 2 цикла. Эффективность терапии определяли на основе динамики опухолевого процесса, оцениваемой в соответствии с критериями RECIST 1.1.

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

Мониторинг безопасности и эффективности терапии оценивался аналогично предыдущим группам.

2.4 Критерии оценки эффективности противоопухолевого лечения

Оценка динамики основного процесса и эффективности противоопухолевого лечения проводилась согласно критериям системы RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours, 2008).

Критерии оценки:

1. Частичный ответ (регресс) (Partial Response, PR) подразумевает под собой уменьшение суммы размеров маркерных очагов на ≥30%.

2. Стабилизацией заболевания (Stable Disease, SD) является уменьшение суммы диаметров основных маркерных очагов менее чем на 30% или ее увеличение <20%.

3. Полный ответ (регресс) (Complete Response, CR) предполагает исчезновение всех ранее имевшихся опухолевых очагов.

4. Прогрессирование заболевания (Progressive Disease, PD) подразумевает под собой увеличение суммы размеров маркерных очагов на ≥20% и/ или появление новых маркерных очагов.

Степень выраженности нежелательных явлений, возникших на фоне противоопухолевого лечения, оценивалась по шкале токсичности согласно критериям NCI CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2017).

2.5 Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой являлась частота объективных ответов (ЧОО). Вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота нежелательных явлений (НЯ).

2.6 Расчет выборки

Расчет размера выборки выполнен с использованием статистического калькулятора https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx. В качестве первичной конечной точки для расчета выбрана частота объективного ответа (ЧОО). На

основании данных исследования EMILIA (NCT00829166), в котором больные HER2+ мРМЖ получали T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели, ЧОО в неотобранной популяции больных HER2+ мРМЖ составила 43,6% [107]. Мы предположили, что сочетание олигометастатического характера процесса и проведения СТЛТ за 24 часа до начала терапии T-DM1 у больных HER2+ омРМЖ приведет к увеличению ЧОО до 65%. Исходя из этих предположений, мы рассчитали, что для анализа необходим 41 пациент в соответствии с двусторонним тестом уровня значимости $\alpha=0,05$ и мощностью исследования 80% (дизайн «одна исследуемая группа против популяционного показателя»). С учетом поправки на выбывание и несоответствие критериям включения (10%) планируемый объем набора в проспективную группу (группа № 1) составил не менее 46 пациентов.

2.7 Статистическая обработка данных

Количественные признаки описаны за счет медианы и среднего арифметического. Расчет 95% доверительных интервалов (ДИ) выполнен за счет метода Уилсона и метода перцентилей. Для дополнительной информации по количественным признакам рассчитан интерквартильный размах (ИКР), где он необходим.

Для сравнения качественных признаков использован точный двусторонний тест Фишера; для оценки силы связи рассчитаны относительные риски с 95% ДИ.

Для оценки взаимосвязи между проводимой терапией и видом ответа применялся критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность для обеспечения более точной аппроксимации распределения при малых выборках.

Выживаемость пациентов оценивалась по методу Каплана-Майера. Для сравнения показателей выживаемости в группах использован стандартный log-rank тест; для оценки силы связи выведены отношения рисков (ОР) с 95% ДИ.

Для выявления факторов, влияющих на ВБП, проведен однофакторный регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Факторы, показавшие статистически значимое влияние на ВБП в однофакторном анализе ($p<0,05$), включены в многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса для оценки их независимого прогностического значения. Результаты представлены в виде ОР с 95% ДИ.

Все различия считаются достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p<0,05$).

Изучаемые выборки были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам ($p>0,05$).

Для систематизации данных использован пакет Microsoft Office 365 (Excel). Статистическая обработка полученных данных выполнена за счет языка программирования R (версия 4.6.1) в среде разработки RStudio (2026.09.0+174) с использованием базовых пакетов и добавочных: epitools, survival, survminer, rms, Hmisc, summarytools.

Глава 3
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка эффективности и безопасности лечения у больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумаб эмтанзином без предшествующей стереотаксической лучевой терапии

В ретроспективный анализ за период с 2016 по 2025 гг. были включены данные 66 пациентов в возрасте от 28 до 76 лет (медиана 55 лет) с распространенным HER2+ РМЖ, получавших терапию T-DM1, которым не проводилась СТЛТ в анамнезе (Группа № 4).

Пациенты получали лечение по установленному протоколу (введение 3,6 мг/кг каждые 21 день). Показаниями для прекращения терапии служили прогрессирование болезни или непереносимость лечения. Коррекцию дозы при нежелательных явлениях осуществляли по регламентированной схеме, изложенной в инструкции.

Оценку объективного ответа по критериям RECIST 1.1 проводили планово каждые 2 цикла терапии.

При анализе архивной документации получены следующие результаты: полный ответ был зарегистрирован у 1,5% пациентов (n=1), частичный ответ составил 10,6% (n=7), стабилизация – 60,6% (n=40) случаев. У 18 пациентов (27,3%) при выполнении первого контрольного обследования на фоне терапии T-DM1 было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Контроль над заболеванием составил 72,7%.

На основании полученных данных о пациентах, включенных в ретроспективную часть исследования, были вычислены показатели 6-месячной и 1-годичной выживаемости без прогрессирования.

Медиана наблюдения составила 7 месяцев (диапазон от 1,0 до 21,8 месяцев). Показатели 6-месячной и 1-годичной ВБП составили 64,5% и 38,7%. Медиана ВБП составила 7 месяцев (рисунок 5).

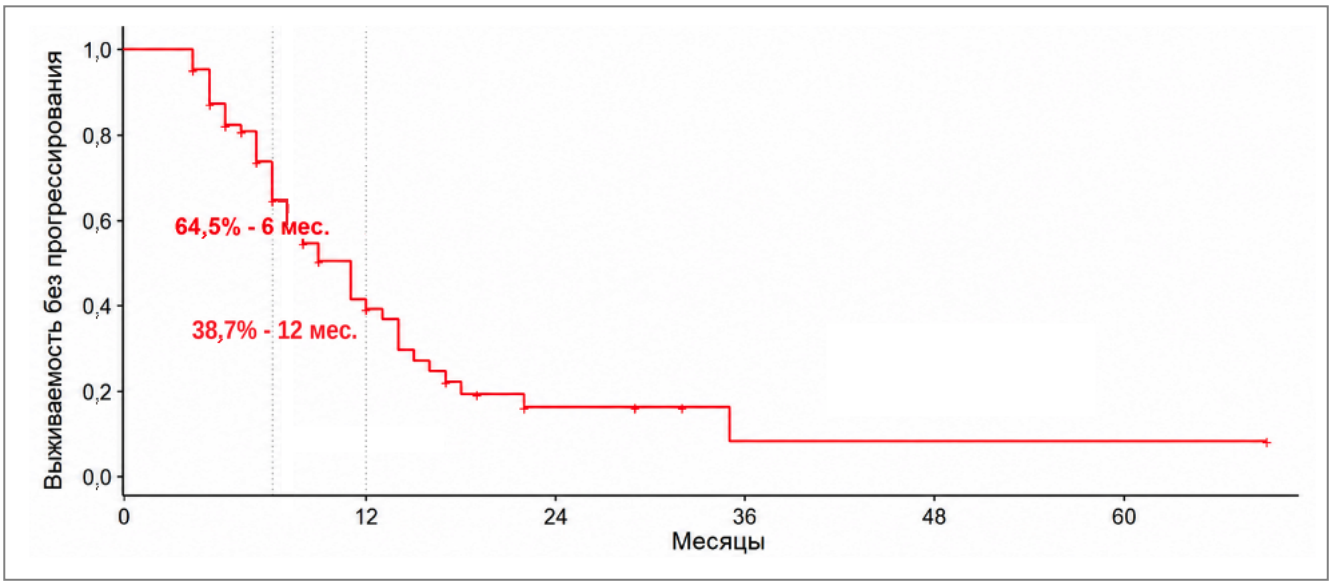


Рисунок 5 – 6-месячная и 1-годичная ВБП у больных HER2+ мРМЖ, получавших терапию T-DM1 без предшествующей СТЛТ

В рамках проведенного исследования нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 40 пациентов (60,6%).

Наиболее частым осложнением была гепатотоксичность легкой и средней степени тяжести, отмеченная у 32 пациентов (48,5%). В этих случаях, согласно архивной документации, не требовалось изменения дозы или графика введения T-DM1.

Клинически значимая гепатотоксичность 3-й степени развилась у 3 пациентов (4,5%). В соответствии с инструкцией, им проводилась симптоматическая терапия с последующим лабораторным мониторингом. После снижения показателей до уровня 2-й степени или ниже терапия T-DM1 возобновлялась в сниженной дозе 3,0 мг/кг.

Изолированная тромбоцитопения 1-й степени зафиксирована у 5 пациентов (7,6%).

3.2 Оценка эффективности и безопасности лечения у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумаб эмтанзином без предшествующей стереотаксической лучевой терапии

В ретроспективный анализ за период с 2019 по 2025 гг. были включены данные 28 пациентов в возрасте от 28 до 70 лет (медиана 52 года) с HER2+ омРМЖ, получавших терапию T-DM1 (Группа № 3) без выполнения СТЛТ в анамнезе.

Лечение проводилось по стандартному режиму (3,6 мг/кг каждые 21 день) и продолжалось до развития прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. В случае возникновения нежелательных явлений доза препарата снижалась ступенчато в соответствии с официальной инструкцией.

Оценка эффективности выполнялась каждые 2 цикла по критериям RECIST 1.1.

При анализе архивной документации получены следующие результаты: полный ответ был зарегистрирован у 3,5% пациентов (n=1), частичный ответ составил 10,7% (n=3), стабилизация – 67,9% (n=19) случаев. У 5 пациентов (17,9%) при выполнении первого контрольного обследования на фоне терапии T-DM1 было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Контроль над заболеванием составил 82,1%.

На основании полученных данных о пациентах, включенных в ретроспективную часть исследования, были вычислены показатели 6-месячной и 1-годичной выживаемости без прогрессирования.

Медиана наблюдения составила 12 месяцев (диапазон от 0,4 до 32,6 месяцев). Шестимесячная и 1-годичная ВБП составили 77,1% и 46,8% соответственно. Медиана ВБП составила 9 месяцев (рисунок 6).

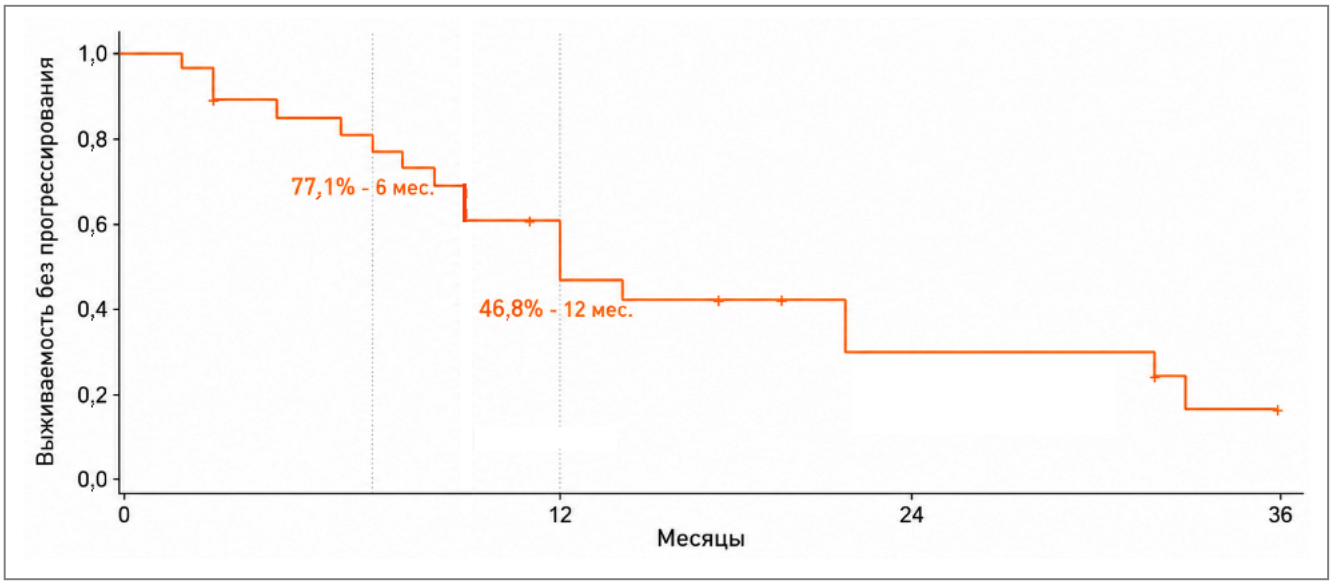


Рисунок 6 – 6-месячная и 1-годичная ВБП у больных HER2+ омРМЖ, получавших терапию T-DM1 без предшествующей СТЛТ

В рамках проведенного исследования нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 16 пациентов (57,1%). Наиболее распространенным НЯ являлась гепатотоксичность легкой степени, наблюдаемая у 10 пациентов (35,7%). Согласно архивной медицинской документации, данное осложнение не требовало коррекции дозы или отсрочки введения препарата T-DM1.

Клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз (3 степень токсичности) было зафиксировано у 2 пациентов (7,1%). В соответствии с официальной инструкцией и клинической практикой, данной группе пациентов была назначена симптоматическая терапия с последующим тщательным мониторингом лабораторных показателей. После снижения уровня трансаминаз до градации 2 степени или ниже терапия T-DM1 была возобновлена в сниженной дозе 3,0 мг/кг.

Изолированная тромбоцитопения легкой степени была отмечена у 1 пациента (3,6%).

3.3 Оценка эффективности и безопасности лечения у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы, получавших стереотаксическую лучевую терапию с последующей терапией трастузумаб эмтанзином через ≥30 сут.

За период с 2017 по 2025 гг. в ретроспективную часть исследования (группа № 2) были включены данные 39 пациентов, в возрасте от 32 до 82 лет (медиана 54 года).

Согласно документации, первым этапом была проведена СТЛТ на доступные ОМТС. Второй, системный этап – терапия T-DM1 – начинался не ранее чем через 30 суток после завершения облучения и проводился по стандартному протоколу (3,6 мг/кг каждые 21 день) до прогрессирования или непереносимой токсичности. При возникновении нежелательных явлений доза препарата редуцировалась согласно официальной инструкции.

Оценка эффективности выполнялась каждые 2 цикла по критериям RECIST 1.1. При анализе архивной документации получены следующие результаты: полный ответ был зарегистрирован у 2,6% пациентов (n=1), частичный ответ составил 12,8% (n=5), стабилизация – 74,3% (n=29) случаев. У 4 пациентов (10,3%) при выполнении первого контрольного обследования на фоне терапии T-DM1 было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Контроль над заболеванием составил 89,7%.

На основании полученных данных о пациентах, включенных в ретроспективную часть исследования (Группа № 2), были вычислены показатели 6-месячной и 1-годичной ВБП.

Медиана наблюдения составила 12 месяцев (диапазон от 0,5 до 28,5 месяцев). Шестимесячная и 1-годичная ВБП составили 81,3% и 55% соответственно. Медиана ВБП составила 12 месяцев (рисунок 7).

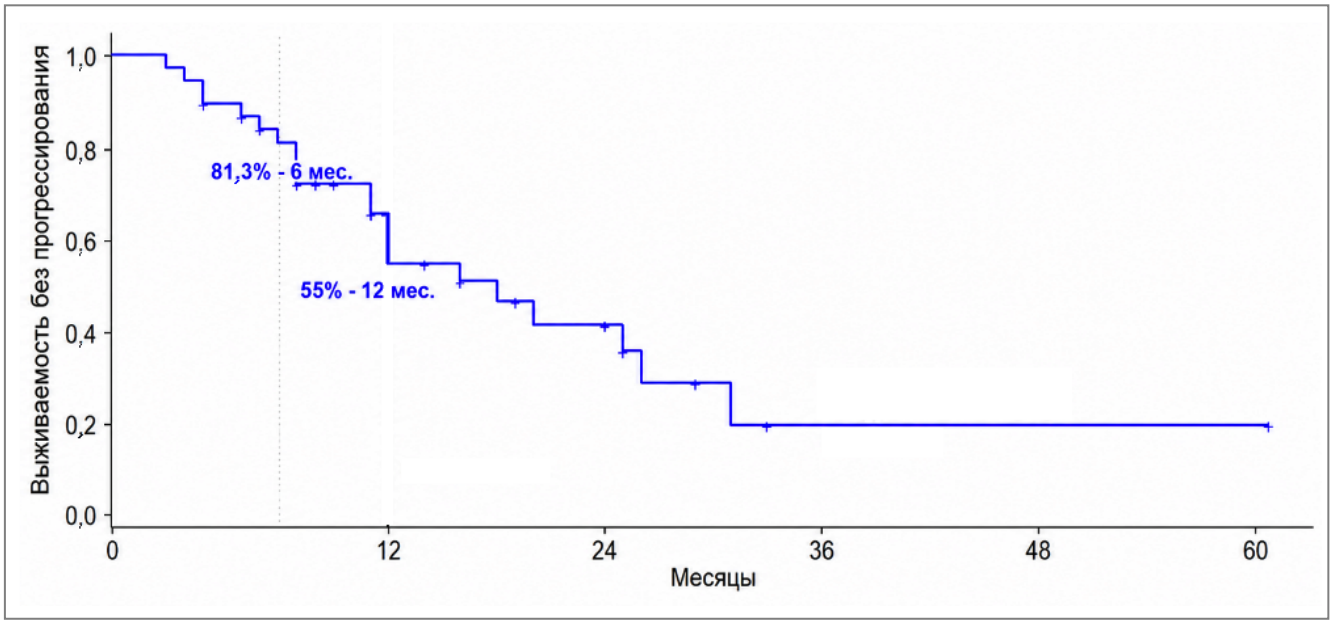


Рисунок 7 – 6-месячная и 1-годичная ВБП у больных HER2+ омРМЖ, получавших СТЛТ с последующей терапией T-DM1 через ≥30 сут.

Нежелательные эффекты наблюдались у 16 пациентов (41,0%). Наиболее часто встречающимся НЯ была гепатотоксичность легкой степени тяжести (25,6%). Согласно данным архивной документации, данное нежелательное явление не потребовало снижения дозировки T-DM1 или отсрочки последующих введений препарата. Клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз (3 степени) было зафиксировано у 2,6% больных (n=1). Согласно официальной инструкции к препарату и данным архивной документации, пациентам с указанным осложнением назначали симптоматическую терапию с последующим мониторингом клинических и лабораторных показателей. После снижения уровня печеночных трансаминаз до значений, соответствующих уровню токсичности 2 степени или ниже, лечение T-DM1 было продолжено, однако с уменьшенной дозой препарата (до 3,0 мг/кг).

Изолированная тромбоцитопения легкой степени была зафиксирована у трех пациентов (7,7%).

3.4 Оценка эффективности и безопасности лечения у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы, получавших стереотаксическую лучевую терапию с последующей терапией трастузумаб эмтанзином через 24 часа

За период с 07.2022 по 01.2025 гг. в проспективную часть исследования (Группа № 1) 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 трех пациентов на первом цикле, что не соответствовало критериям истинной ОМБ, при этом больные продолжали получать T-DM1 вне исследования.

Протокол лечения для пациентов 1-й группы («СТЛТ + T-DM1 через 24 часа») состоял из двух последовательных этапов. На первом этапе всем пациентам выполнялась СТЛТ на доступные ОМТС. Параметры облучения, включая режим фракционирования и суммарную дозу, подбирались индивидуально в соответствии с международными рекомендациями ESTRO/EORTC, с учетом максимального диаметра метастатического очага, его анатомической локализации и близости к критическим органам риска.

Второй этап лечения – системная терапия иммуноконъюгатом T-DM1 – инициировался через 24 часа после завершения СТЛТ. В случае развития нежелательных явлений доза препарата корректировалась по схеме снижения, предусмотренной официальной инструкцией.

Оценка эффективности выполнялась каждые 2 цикла по критериям RECIST 1.1. При проведении контрольного обследования по завершении 4-го

цикла T-DM1 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 – 100%. У больных с ОМТС в головном мозге (n=13) ЧОО составила 53,9% (полный ответ – 7,7%, частичный ответ – 46,2%).

На основании полученных данных о пациентах, включенных в проспективную часть исследования, были вычислены показатели 6-месячной и 1-годичной выживаемости без прогрессирования.

Медиана наблюдения составила 16 месяцев (диапазон от 13,2 до 25,9 месяцев). Шестимесячная и 1-годичная ВБП составили 100%. Медиана ВБП не достигнута (рисунок 8).

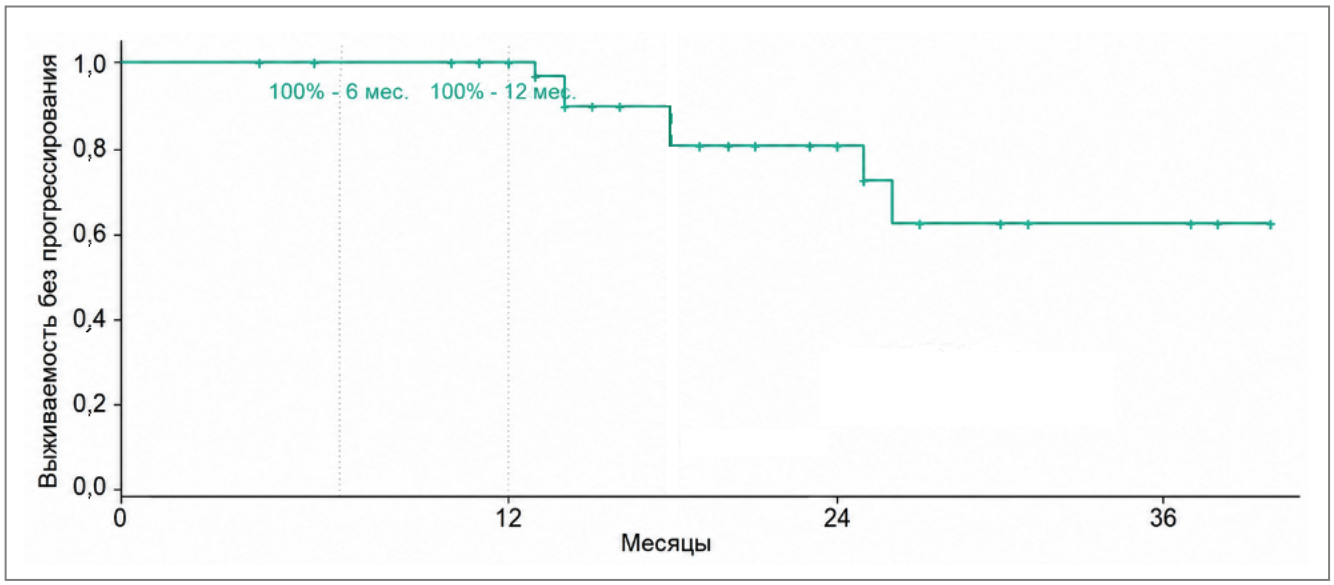


Рисунок 8 – 6-месячная и 1-годичная ВБП у больных HER2+ омРМЖ, получавших СТЛТ с последующей терапией T-DM1 через 24 часа

Нежелательные эффекты наблюдались у 23 пациентов (54,8%). Наиболее часто встречающимся НЯ были гепатотоксичность легкой и средней степеней тяжести (33,3%). Данное нежелательное явление не потребовало снижения дозировки T-DM1 или отсрочки последующих введений препарата. Клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз (3 степени) было

зафиксировано у 4,8% больных (n=2), что было связано с олигометастатическим поражением печени (n=1) и проведением СТЛТ на ОМТС в данном органе (n=1). Пациентам с указанным осложнением назначали симптоматическую терапию с последующим мониторингом клинических и лабораторных показателей. После снижения уровня печеночных трансаминаз до значений, соответствующих уровню токсичности 2-степени или ниже, лечение T-DM1 было продолжено, однако с уменьшенной дозой препарата (до 3,0 мг/кг).

Постлучевой пульмонит (при очагах в легких) оказался вторым по частоте (9,5%) наблюдаемым НЯ. В половине зарегистрированных случаев у пациентов отмечались исключительно рентгенологические изменения без клинической симптоматики. У другой половины пациентов с пульмонитом наблюдались клинические проявления, преимущественно выражавшиеся сухим кашлем. Для купирования симптомов таким пациентам назначалась терапия глюкокортикоидами, а последующее введение T-DM1 временно откладывалось до стабилизации состояния. У одного пациента спустя восемь месяцев после облучения очага в головном мозге зарегистрирован радионекроз, сопровождавшийся клиническими симптомами неврологического дефицита. К проводимой терапии T-DM1 была добавлена таргетная терапия бевацизумабом. Симптомы неврологического дефицита были купированы. В исследовании зарегистрирован один случай тромбоцитопении 2 ст. После восстановления уровня тромбоцитов до уровня $\geq 75 \times 10^9$/л терапия T-DM1 была продолжена без редукции дозы. При проведении СТЛТ на очаг в мягких тканях передней грудной стенки был зарегистрирован 1 случай постлучевого дерматита 3 степени. Пациентке проводилось локальное лечение, и это не требовало отсрочки введения препарата или редукции дозы.

Глава 4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДАХ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4.1 Сравнительный анализ частоты объективного ответа при различных подходах в лечении больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы

В рамках исследования проведен сравнительный анализ ЧОО у больных HER2+ мРМЖ, оцениваемого по критериям RECIST 1.1., который демонстрирует выраженную градацию эффективности между исследуемыми стратегиями лечения (таблица 5, рисунок 9).

Таблица 5 – ЧОО в зависимости от степени распространенности процесса, факта проведения СТЛТ и ее сроков

Группа	**n**	**Полный ответ, %**	**Частичный ответ, %**	**Стабилизация, %**	**Прогрессирование, %**	**Контроль над заболеванием, %**
Группа № 1 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут.	42	9,5	42,9	47,6	0	100
Группа № 2 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через ≥30 сут.	39	2,6	12,8	74,3	10,3	89,7

Продолжение таблицы 5

Группа	n	Полный ответ, %	Частичный ответ, %	Стабилизация, %	Прогрессирование, %	Контроль над заболеванием, %
Группа № 3 омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась	28	3,5	10,7	67,9	17,9	82,1
Группа № 4 мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась	66	1,5	10,6	60,6	27,3	72,7

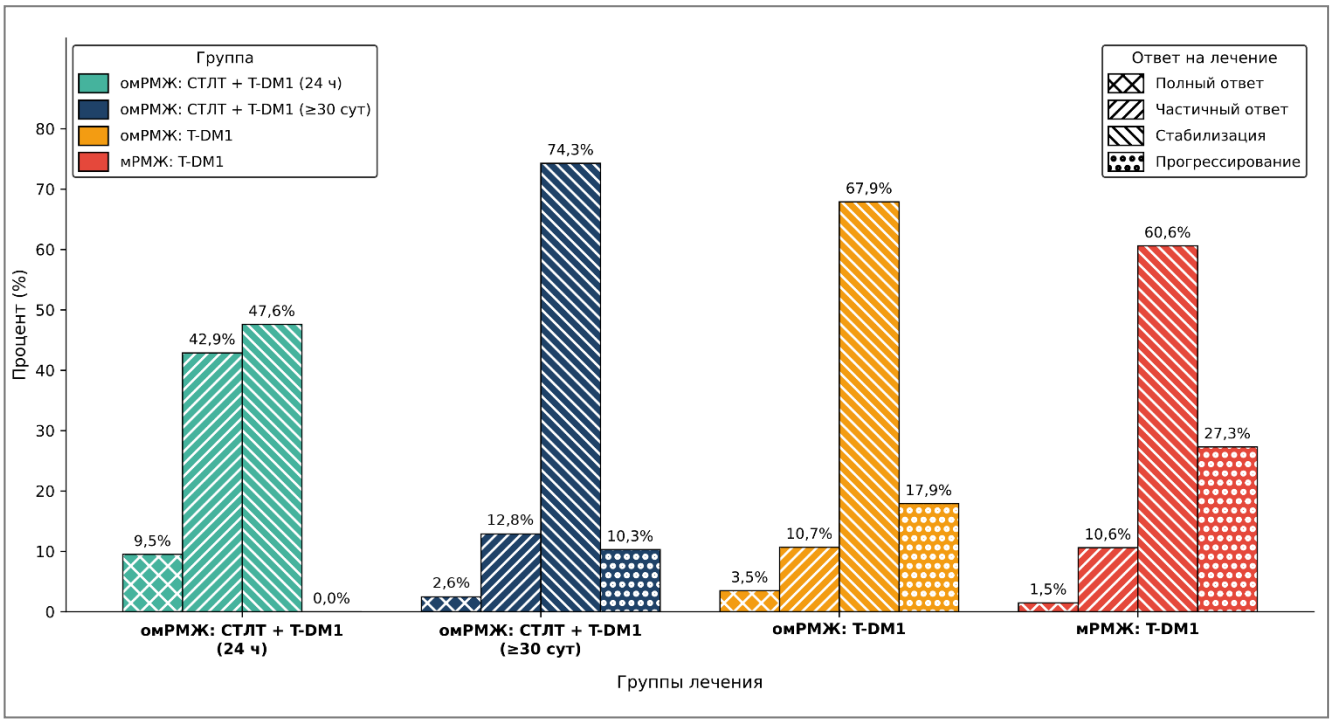


Рисунок 9 – Результаты объективного ответа в зависимости от степени распространенности процесса, проведения СТЛТ и ее сроков

Наибольшая эффективность зафиксирована в группе № 1, включающей в себя пациентов, которым на доступные ОМТС была проведена СТЛТ

с последующим началом терапии T-DM1 через 24 часа после завершения облучения.

В данной когорте суммарный показатель объективного ответа (полный + частичный ответ) составил 52,4%, что существенно превышает результаты в других группах. Эти данные позволяют предположить наличие синергического взаимодействия между методами лечения, при котором радикальное локальное воздействие потенцирует эффективность последующего системного лечения.

Фактором, определившим различия в эффективности, выступил временной интервал между этапами лечения. Прямое сравнение Группы № 1 (интервал 24 часа) и группы № 2 (интервал ≥30 суток), идентичных по составу вмешательств, выявило снижение ЧОО с 52,4% до 15,4%, в основном за счет уменьшения доли пациентов, достигших частичного ответа (42,9% против 12,8% соответственно). Вероятнее всего, потенциальный синергизм носит временно-зависимый характер и опосредован кратковременными биологическими процессами, индуцированными облучением. Отсрочка начала системной терапии, по-видимому, позволяет опухолевым клеткам активировать механизмы репарации и адаптации, нивелируя преимущества комбинированного подхода.

Анализ групп, получавших терапию T-DM1 (Группы № 3, 4), показал ожидаемо более низкие показатели частоты объективного ответа: 14,2% и 12,1% соответственно.

Частота объективного ответа в группе № 1 была в 3,9 раза выше, чем в группах № 2-4 в совокупности (52,4% против 13,5%; относительный риск 3,87; 95% ДИ 2,31-6,49; $p<0,001$), что подтверждает неслучайный характер различий в эффективности лечения в зависимости от применяемой стратегии.

Наблюдаемая тенденция к лучшему контролю заболевания в когорте с ОМБ (82,1% против 72,7%) согласуется с концепцией о влиянии общей опухолевой нагрузки на эффективность системной терапии.

Важным клиническим наблюдением является преобладание стабилизации заболевания как ключевого исхода в группах с отсроченной или изолированной системной терапией (группы № 2, 3, 4). В то время как стратегия сокращения

временного интервала между двумя вмешательствами приводила к статистически значимому увеличению частоты частичного ответа (42,9% против 11,3% в группах № 2–4; относительный риск 3,80; 95% ДИ 2,10-6,86; p<0,001), а объективный ответ был достигнут более чем у половины пациентов.

4.2 Сравнительный анализ выживаемости без прогрессирования при различных подходах в лечении больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы

В рамках исследования проведен сравнительный анализ ВБП у больных HER2+ мРМЖ, оцениваемого по критериям RECIST 1.1., который свидетельствует о статистически значимых различиях в показателях ВБП в зависимости от примененной терапевтической стратегии.

При сравнительном анализе показателей ВБП во всех подгруппах пациентов было показано статистически значимое улучшение ВБП в группе № 1 по сравнению с группой № 4 (ОР 0,13, 95% ДИ 0,05-0,27; p<0,001), группой № 3 (ОР 0,18, 95% ДИ 0,08-0,44; p<0,001) и группой № 2 (ОР 0,22, 95% ДИ 0,09-0,51; p<0,001) (таблица 6, рисунок 10).

Группа № 1 показала наилучшие результаты: 6-месячная и 12-месячная ВБП составили 100%. Более половины пациентов продолжали лечение без признаков прогрессии за период наблюдения, превышающий 12 месяцев.

Несмотря на применение той же комбинации методов (СТЛТ с последующим T-DM1), но с интервалом ≥30 суток, показатели ВБП в группе № 2 оказались существенно ниже: 81,3% через 6 месяцев и 55% через 12 месяцев. Этот результат подтверждает гипотезу о критической важности минимального временного интервала между СТЛТ и началом T-DM1 для реализации синергического эффекта.

Таблица 6 – ВБП в зависимости от степени распространенности процесса, факта проведения СТЛТ и ее сроков

Группа	**n**	**6-месячная ВБП**	**1-годичная ВБП**	**Отношение рисков (95% ДИ)**	**Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)**	**p-значение**
Группа № 1 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут.	42	100%	100%	–	Не достигнута	–
Группа № 2 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через ≥30 сут.	39	81,3%	55%	0,22 (0,09-0,51)	12	<0,001
Группа № 3 омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась	28	77,1%	46,8%	0,18 (0,08-0,44)	9	<0,001
Группа № 4 мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась	66	64,5%	38,7%	0,13 (0,05-0,27)	7	<0,001

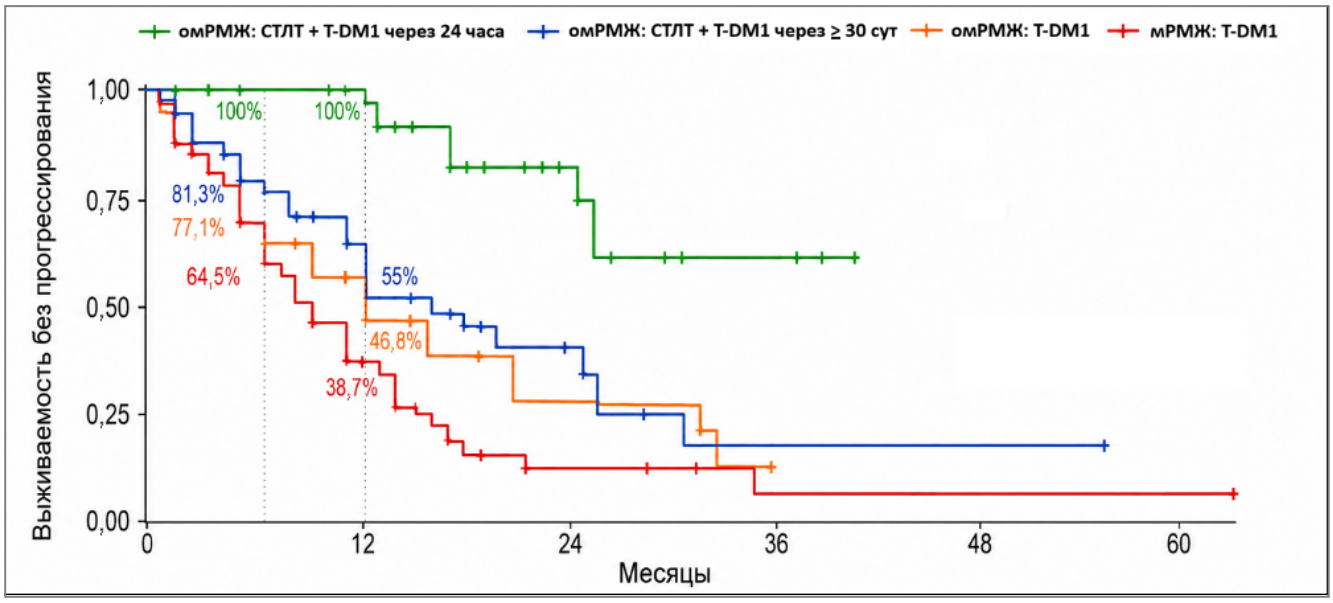


Рисунок 10 – ВБП в зависимости от степени распространенности процесса, факта проведения СТЛТ и ее сроков

В группе пациентов, получавших только T-DM1 без предшествующей СТЛТ (Группа № 3), показатели 6-месячной (77,1%) и 1-годичной (46,8%) ВБП, а также медиана ВБП (9 месяцев) были ниже, чем в группе № 2 (81,3%, 55% и 12 месяцев соответственно). Это позволяет сделать вывод, что даже отсроченное добавление СТЛТ к системной терапии может обеспечивать дополнительное преимущество в контроле над болезнью по сравнению с применением T-DM1 в качестве монотерапии, однако этот эффект уступает стратегии сокращения временного интервала между двумя вмешательствами до 24 часов.

Пациенты с распространенным заболеванием, получавшие монотерапию T-DM1, продемонстрировали ожидаемо самые низкие результаты: 6-месячная ВБП – 64,5%, медиана ВБП – 7 месяцев. Этот результат отражает более агрессивное течение болезни при высокой опухолевой нагрузке и подчеркивает, что преимущества комбинированных стратегий наиболее значимо проявляются именно в подгруппе ОМБ.

Проведен сравнительный анализ ВБП в зависимости от факта проведения СТЛТ. В группе больных HER2+ омРМЖ, которым проводилась СТЛТ в анамнезе (вне зависимости от сроков) 6-месячная ВБП достигла 91,1%, при этом в группе

больных HER2+ омРМЖ, которым проводилась терапия T-DM1 без добавления методов локального контроля (в частности, СТЛТ), данный показатель составил 77,1%. Показатели 1-годичной ВБП в данных когортах пациентов составили 79,1% и 46,8% соответственно (ОР 0,47, 95% ДИ 0,26-0,85; p=0,0106) (рисунок 11).

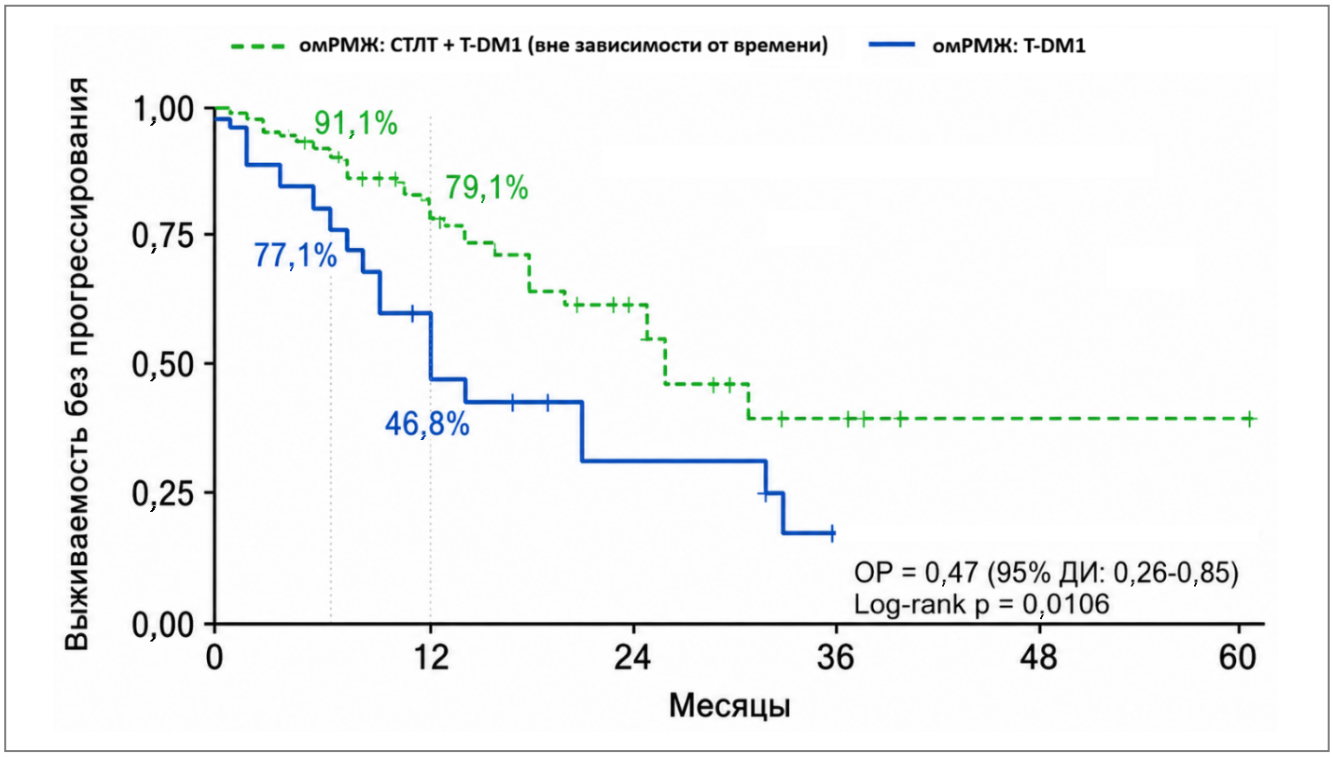


Рисунок 11 – ВБП в зависимости от проведения СТЛТ

Получено статистически значимое увеличение ВБП при сокращении временного интервала между двумя методами лечения (СТЛТ и терапия T-DM1) до 24 часов у больных HER2+ омРМЖ: 6-месячная ВБП достигла 100%, при этом в группе больных HER2+ омРМЖ, которым проведена СТЛТ с последующим началом терапии T-DM1 не менее, чем через 30 суток после завершения облучения, данный показатель составил 81,3%. Показатели 1-годичной ВБП в данных когортах пациентов составили 100% и 55% соответственно (ОР 0,22; 95% ДИ 0,09-0,51; p<0,001) (рисунок 12).

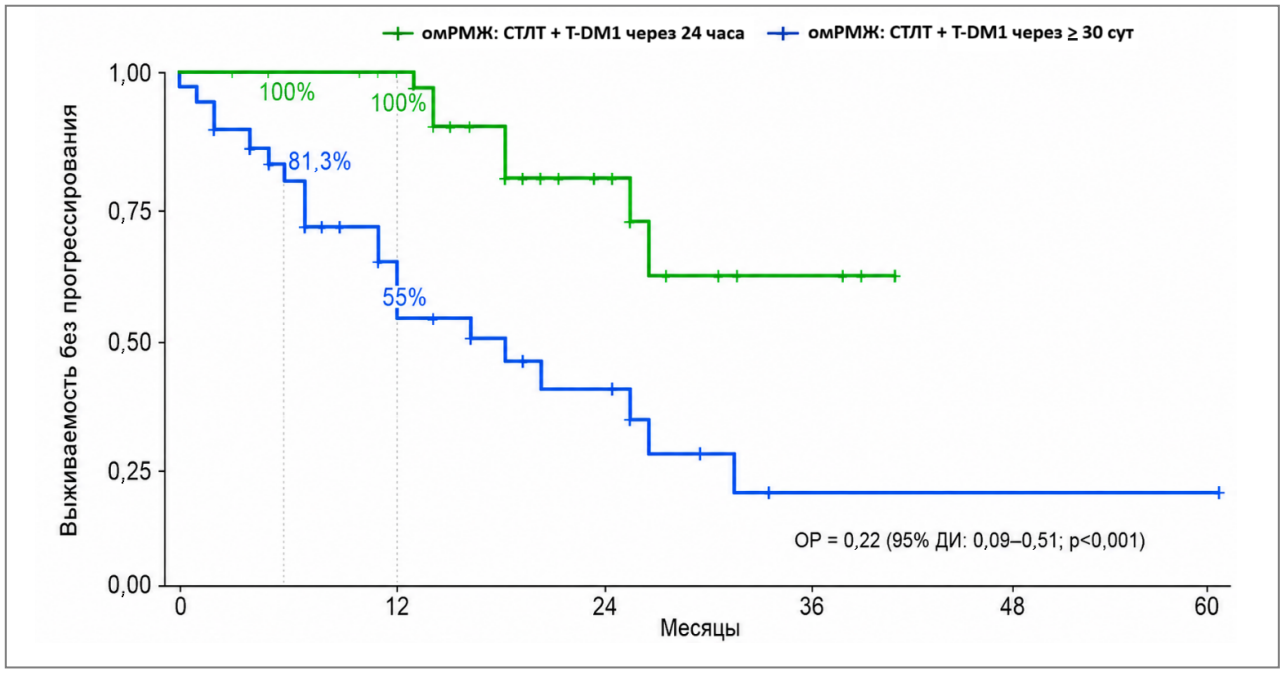


Рисунок 12 – ВБП в зависимости от сроков проведения СТЛТ

Проведенный анализ убедительно доказывает, что стратегия комбинации двух методов лечения и сокращения временного интервала между двумя методами лечения (СТЛТ и терапия T-DM1) является наиболее эффективной для достижения максимальной и длительной ВБП у больных HER2+ омРМЖ.

4.3 Сравнительный анализ частоты нежелательных явлений при различных подходах в лечении больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы

Проведенный сравнительный анализ НЯ у больных HER2+ мРМЖ выявил важные закономерности (таблица 7).

Основным и ожидаемым осложнением во всех исследуемых подгруппах была гепатотоксичность. Ключевым является тот факт, что ее частота и тяжесть в группе монотерапии T-DM1 и в группе, где СТЛТ предшествовала введению T-DM1 всего за одни сутки, оказались сопоставимыми.

Таблица 7 – Сравнительный анализ НЯ

Нежелательное явление	**Группа № 1 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут. (n=42), %**	**Группа № 2 омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через ≥30 сут. (n=39), %**	**Группа № 3 омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n=28), %**	**Группа № 4 мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась (n=66), %**
Гепатотоксичность	16 (38,1)	12 (30,8)	15 (53,5)	35 (53,0)
Grade 1	11 (26,2)	10 (25,6)	10 (35,7)	20 (30,3)
Grade 2	3 (7,1)	1 (2,6)	3 (10,7)	12 (18,2)
Grade 3	2 (4,8)	1 (2,6)	2 (7,1)	3 (4,5)
Пульмонит	4 (9,5)	0	0	0
Grade 1	2 (4,8)	0	0	0
Grade 2	2 (4,8)	0	0	0
Радионекроз	1 (2,4)	0	0	0
Тромбоцитопения	1 (2,4)	3 (7,7)	1 (3,6)	5 (7,6)
Постлучевой дерматит	1 (2,4)	0	0	0

Это позволяет сделать практический вывод о том, что проведение СТЛТ не приводит к клинически значимому повышению риска основного токсического эффекта T-DM1, и такая последовательность лечения представляется допустимой.

Стоит отметить повышенную частоту развития пульмонита у пациентов в проспективной части исследования, что обусловлено проведением СТЛТ на олигометастазы в легких или близко расположенных к грудной стенке.

У одного пациента, получающего лечение в проспективной группе исследования, через 8 месяцев после проведения СТЛТ по поводу очага в головном мозге был диагностирован симптоматический радионекроз, проявлявшийся неврологическим дефицитом. В качестве терапии данного

осложнения к продолжающемуся лечению T-DM1 была добавлена таргетная терапия бевацизумабом, что позволило купировать неврологическую симптоматику.

4.4 Однофакторный и многофакторный анализ показателей выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы

При анализе данных методом однофакторного регрессионного анализа Кокса обнаружено, что на показатели ВБП значимо влияли: олигометастатический процесс против распространенного (ОР 0,38; 95% ДИ 0,25-0,58; p<0,001), проведение СТЛТ до начала терапии T-DM1 (ОР 0,34; 95% ДИ 0,22-0,54; p<0,001), отсутствие висцеральных метастазов (ОР 0,47; 95% ДИ 0,23-0,97; p=0,037) (рисунок 13).

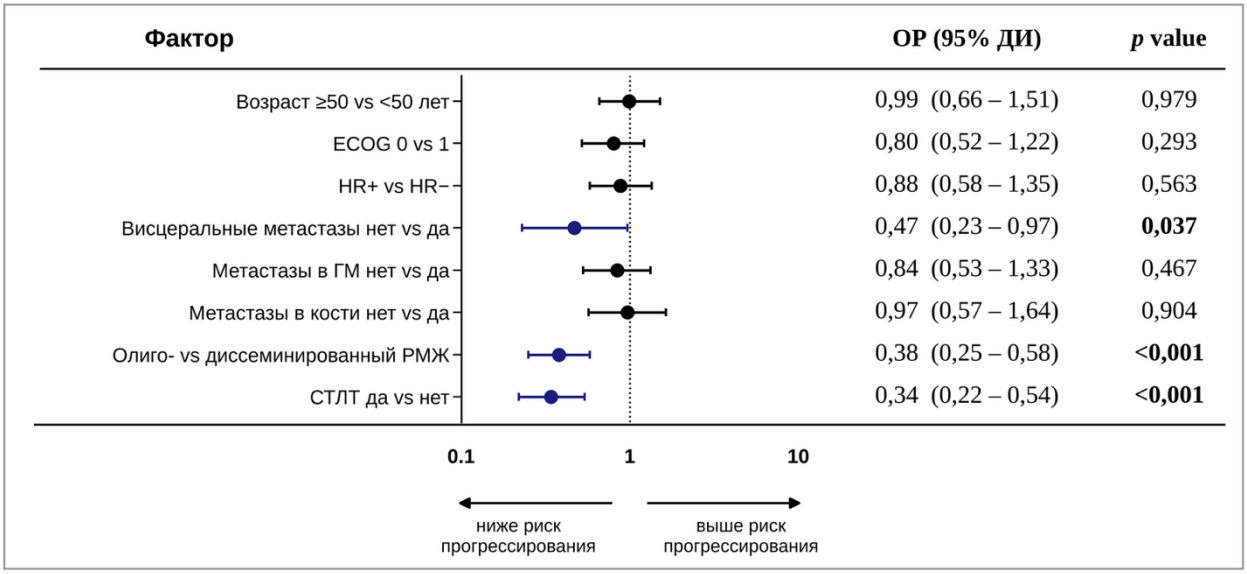


Рисунок 13 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении ВБП у больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы

Возраст (ОР 0,99; 95% ДИ 0,66-1,51; p=0,979), статус ECOG (ОР 0,80; 95% ДИ 0,52-1,22; p=0,293), рецепторный статус опухоли (ОР 0,88; 95% ДИ 0,58-1,35; p=0,563), а также наличие метастазов в головном мозге (ОР 0,84; 95% ДИ 0,53-1,33; p=0,467) и в костях (ОР 0,97; 95% ДИ 0,57-1,64; p=0,904) статистически значимого влияния на ВБП не оказали.

Учитывая, что в общей когорте пациенты, не получавшие СТЛТ, включали больных как с олигометастатическим, так и с диссеминированным процессом, влияние СТЛТ на ВБП дополнительно оценено в подгруппе больных HER2+ омРМЖ (рисунок 14).

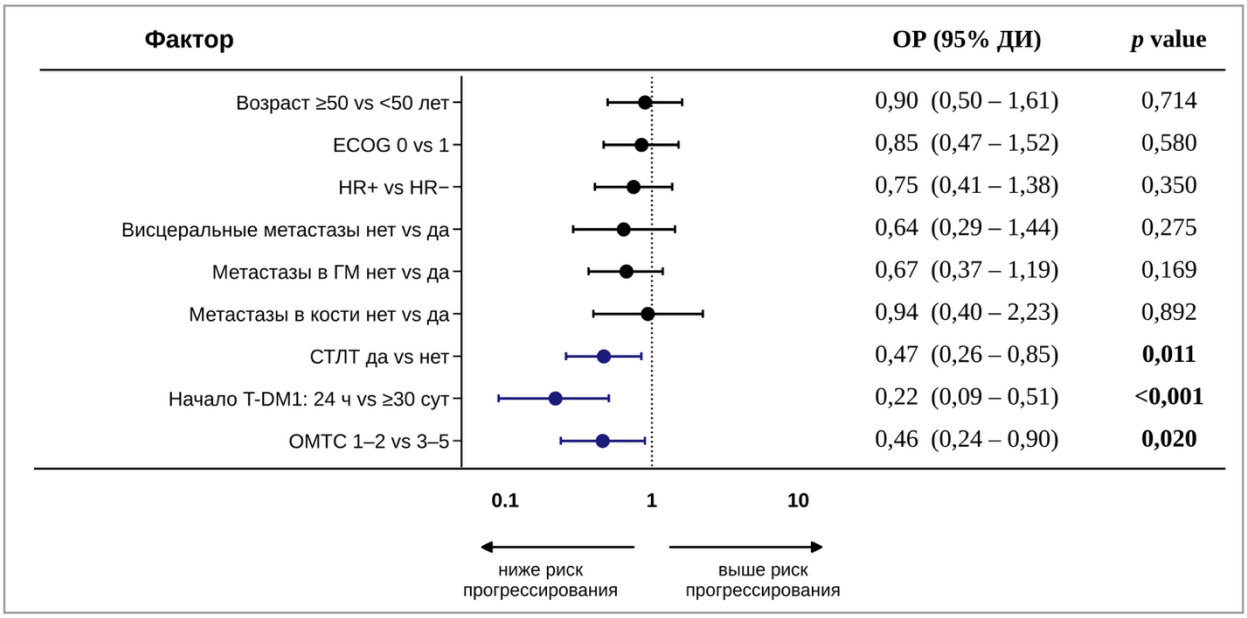


Рисунок 14 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении ВБП у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы

Проведение СТЛТ ассоциировалось со снижением риска прогрессирования на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26-0,85; p=0,011). Среди пациентов, получивших СТЛТ, начало терапии T-DM1 через 24 часа после СТЛТ снижало риск прогрессирования на 78% по сравнению с началом через ≥30 суток (ОР 0,22; 95% ДИ 0,09-0,51; p<0,001). У пациентов с 1-2 ОМТС риск прогрессирования был на 54% ниже, чем при 3-5 очагах (ОР 0,46; 95% ДИ 0,24-0,90; p=0,020).

Возраст (ОР 0,90; 95% ДИ 0,50-1,61; p=0,714), статус ECOG (ОР 0,85; 95% ДИ 0,47-1,52; p=0,580), рецепторный статус опухоли (ОР 0,75; 95% ДИ 0,41-1,38; p=0,350), а также наличие висцеральных метастазов (ОР 0,64; 95% ДИ 0,29-1,44; p=0,275), метастазов в головном мозге (ОР 0,67; 95% ДИ 0,37-1,19; p=0,169) и в костях (ОР 0,94; 95% ДИ 0,40-2,23; p=0,892) статистически значимого влияния на ВБП не оказали.

Для выявления независимых клинико-патологических и терапевтических факторов, оказывающих значимое влияние на ВБП в общей когорте больных HER2+ мРМЖ, нами был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса (рисунок 15).

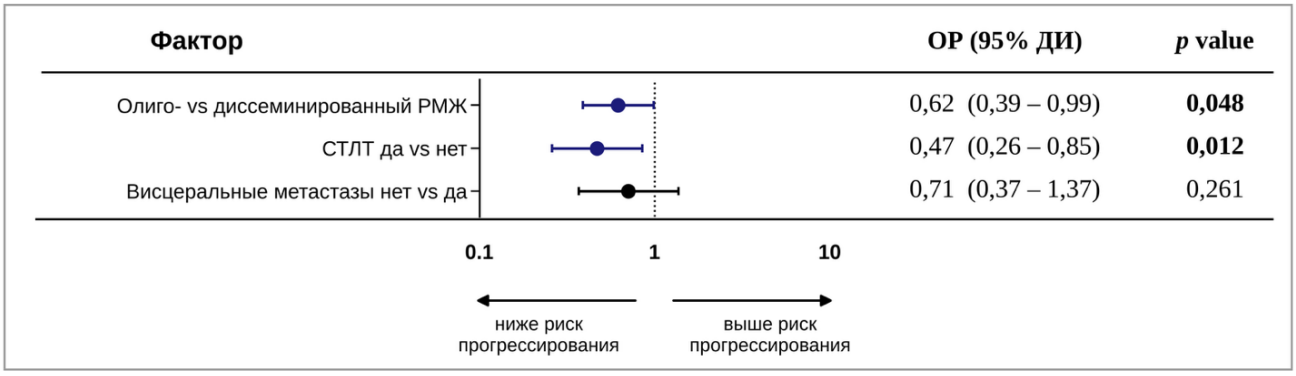


Рисунок 15 – Результаты многофакторного анализа в отношении ВБП у больных HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы

Независимыми факторами благоприятного прогноза ВБП стали олигометастатический характер процесса и проведение СТЛТ. Олигометастатический РМЖ ассоциировался со снижением риска прогрессирования на 38% по сравнению с диссеминированным (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39-0,99; p=0,048). Проведение СТЛТ независимо от распространенности процесса снижало риск прогрессирования на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26-0,85; p=0,012). Влияние висцеральных метастазов после поправки на другие факторы утратило статистическую значимость (ОР 0,71; 95% ДИ 0,37-1,37; p=0,261).

С целью оценки независимого влияния СТЛТ и срока начала терапии T-DM1 на ВБП у больных HER2+ омРМЖ проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса (рисунок 16).

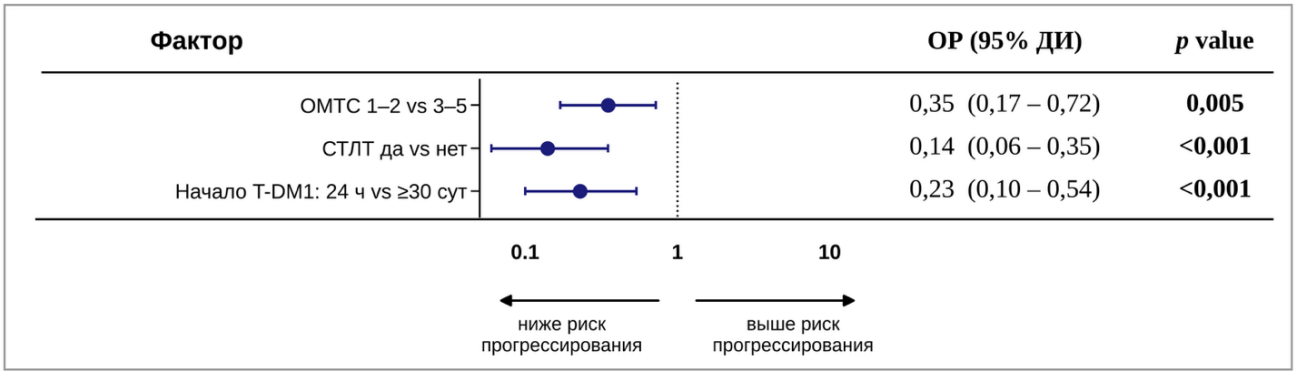


Рисунок 16 – Результаты многофакторного анализа в отношении ВБП у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы

Все три фактора сохранили независимое прогностическое значение. Наличие 1-2 ОМТС ассоциировалось со снижением риска прогрессирования на 65% по сравнению с 3-5 очагами (ОР 0,35; 95% ДИ 0,17-0,72; p=0,005). Проведение СТЛТ снижало риск прогрессирования на 86% (ОР 0,14; 95% ДИ 0,06-0,35; p<0,001). Начало терапии T-DM1 через 24 часа после СТЛТ снижало риск прогрессирования на 77% по сравнению с началом через ≥30 суток (ОР 0,23; 95% ДИ 0,10-0,54; p<0,001).

Полученные результаты позволили не только подтвердить известные прогностические закономерности, но и выявить новые, клинически значимые аспекты комбинированного подхода. Наиболее сильное влияние на ВБП в общей когорте оказало проведение СТЛТ. В однофакторном анализе риск прогрессирования у пациентов, получавших СТЛТ в дополнение к терапии T-DM1, был на 66% ниже, чем у пациентов, получавших только T-DM1 (ОР 0,34; 95% ДИ 0,22-0,54; p<0,001). В многофакторном анализе этот эффект сохранил независимое значение после поправки на распространенность процесса и наличие висцеральных метастазов (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26-0,85; p=0,012).

Выраженное улучшение прогноза, вероятно, обусловлено значительным уменьшением общей опухолевой массы и достижением более полного локального контроля. В сочетании с системной терапией это создает условия для длительной ремиссии. Кроме того, нельзя исключить, что СТЛТ снижает вероятность возобновления роста оставшихся опухолевых клеток.

Олигометастатический характер опухолевого процесса также подтвердил протективное значение. В однофакторном анализе риск прогрессирования у больных HER2+ омРМЖ был на 62% ниже, чем при диссеминированном процессе (ОР 0,38; 95% ДИ 0,25-0,58; p<0,001). В многофакторном анализе олигометастатический характер опухолевого процесса остался независимым фактором благоприятного прогноза (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39-0,99; p=0,048). Меньшая опухолевая нагрузка ассоциируется с более длительным контролем заболевания, что согласуется с концепцией ОМБ как состояния с благоприятным прогнозом.

Отсутствие висцеральных метастазов в однофакторном анализе было связано со снижением риска прогрессирования на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,23-0,97; p=0,037). Однако в многофакторной модели этот фактор утратил самостоятельное значение (ОР 0,71; 95% ДИ 0,37-1,37; p=0,261). Вероятно, это объясняется тем, что висцеральное поражение чаще сопутствует распространенному процессу, и его влияние на прогноз во многом опосредовано общей опухолевой нагрузкой. Метастазы в головном мозге и костях на ВБП не влияли (p>0,05). Отсутствие значимых различий, вероятно, связано с тем, что T-DM1 обладает доказанной активностью в отношении различных анатомических зон, включая головной мозг, а СТЛТ обеспечивает эффективный локальный контроль независимо от локализации очагов.

Гормональный статус опухоли не показал прогностической значимости (ОР 0,88; 95% ДИ 0,58-1,35; p=0,563). Это может свидетельствовать о том, что в условиях интенсивной HER2-направленной терапии эффект T-DM1 становится доминирующим, а влияние гормональных рецепторов на исход нивелируется.

Таким образом, в общей когорте больных HER2+ мРМЖ ведущими детерминантами лучшей ВБП оказались проведение СТЛТ и олигометастатический статус. Классические опухолевые характеристики (локализация метастазов, HR-статус) в условиях комбинированного подхода утрачивают самостоятельную прогностическую ценность.

Многофакторный регрессионный анализ Кокса в подгруппе больных HER2+ омРМЖ дал результаты, в целом согласующиеся с данными по общей когорте, но с некоторыми особенностями, обусловленными однородностью выборки.

Наиболее сильное влияние на ВБП сохраняло проведение СТЛТ на выявленные ОМТС. В однофакторном анализе СТЛТ снижала риск прогрессирования на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26-0,85; p=0,011). В многофакторной модели, с учетом числа очагов и срока начала T-DM1, снижение риска составило 86% (ОР 0,14; 95% ДИ 0,06-0,35; p<0,001). Более выраженный эффект СТЛТ в подгруппе больных HER2+ омРМЖ закономерен: анализировались только пациенты с ограниченным числом очагов, у которых локальное воздействие потенциально наиболее эффективно. Выявленная закономерность подтверждает решающую роль локального контроля всех видимых очагов при олигометастатическом процессе и обосновывает обсуждение включения СТЛТ в тактику лечения данной категории больных.

Вторым по значимости фактором стал временной интервал между завершением СТЛТ и началом терапии T-DM1. Начало терапии иммуноконъюгатом через 24 часа ассоциировалось с почти пятикратным снижением риска прогрессирования по сравнению с отсрочкой на ≥30 суток в однофакторном анализе (ОР 0,22; 95% ДИ 0,09-0,51; p<0,001). В многофакторной модели эффект сохранился практически в той же величине (ОР 0,23; 95% ДИ 0,10-0,54; p<0,001). Устойчивость этого показателя при поправке на другие факторы указывает на то, что преимущество раннего начала T-DM1 не объясняется различиями в опухолевой нагрузке между группами.

Данное различие может быть обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, T-DM1, содержащий цитотоксический агент эмтанзин, потенциально

способен усиливать гибель опухолевых клеток, в которых активно протекают процессы репарации сублетальных лучевых повреждений. Во-вторых, облучение нередко индуцирует транзиторную активацию проонкогенных сигнальных путей, стимулирующих пролиферацию выживших клеток, и раннее назначение T-DM1 может купировать этот пролиферативный всплеск. Длительный перерыв (≥30 суток), напротив, нивелирует указанные эффекты, что клинически проявляется худшей ВБП. Однако окончательное подтверждение предложенных механизмов требует дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

Количество метастатических очагов также сохраняло прогностическое значение. У пациентов с 1-2 ОМТС риск прогрессирования был ниже, чем у больных с 3-5 ОМТС: на 54% в однофакторном анализе (ОР 0,46; 95% ДИ 0,24-0,90; p=0,020) и на 65% в многофакторном (ОР 0,35; 95% ДИ 0,17-0,72; p=0,005). Таким образом, даже в пределах ОМБ меньшая опухолевая нагрузка ассоциировалась с более благоприятным прогнозом, что согласуется с представлениями о гетерогенности данной категории больных.

Таким образом, ведущими детерминантами лучшей ВБП у больных HER2+ омРМЖ оказались терапевтические стратегии (проведение СТЛТ и раннее начало терапии T-DM1), а также ограниченное количество ОМТС (1-2) в рамках ОМБ.

В целом проведенный анализ показал, что проведение СТЛТ является независимым фактором благоприятного прогноза как в общей когорте, так и у больных с олигометастатическим процессом, а у больных омРМЖ дополнительное преимущество обеспечивает начало терапии T-DM1 в течение 24 часов после окончания СТЛТ. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейшего изучения комбинированных методов лечения с минимальным интервалом между локальным и системным воздействием и могут служить основой для оптимизации лечебной тактики при HER2+ омРМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее диссертационное исследование посвящено решению актуальной задачи современной клинической онкологии – оптимизации лечения больных HER2+ омРМЖ во второй линии терапии. Основная гипотеза работы состояла в том, что эффективность комбинации СТЛТ и таргетной терапии T-DM1 определяется не только самим фактом их сочетания, но и временным интервалом между ними.

В литературе сформировалась концепция ОМБ как состояния с более благоприятным клиническим течением по сравнению с диссеминированным метастатическим процессом [53; 74]. Эта закономерность описана преимущественно применительно к показателю ОВ [36; 76]. В настоящем исследовании она нашла отражение в достоверно более высоких показателях ВБП у больных HER2+ омРМЖ. Поскольку ОВ не являлась конечной точкой настоящего исследования, данные литературы следует расценивать как концептуальное, а не количественное подтверждение полученных результатов: оба показателя независимо друг от друга свидетельствуют о том, что ограниченная метастатическая нагрузка ассоциирована с более благоприятным течением заболевания. С данными литературы согласуется и выявленное протективное значение меньшей опухолевой нагрузки в рамках ОМБ – 1-2 очага против 3-5 [62].

Вопрос о пользе локального воздействия на олигометастазы остается дискутабельным. J. Lacaze и соавт. (2023) продемонстрировали достоверное увеличение ВБП при комбинированном лечении по сравнению с изолированной системной терапией [101]. В ретроспективном когортном исследовании DEGRO в подгруппе HER2+/HR– больных применение СТЛТ на экстракраниальные очаги также ассоциировалось со значимым ростом ВБП [65]. Напротив, в рандомизированных исследованиях NRG-BR002 и EXTEND преимущества добавления СТЛТ не получено. Однако эти исследования были проведены в когортах с преобладанием гормон-позитивного подтипа при минимальной

представленности HER2-позитивного РМЖ [28; 69], поэтому отсутствие эффекта, по всей видимости, обусловлено различиями в биологии опухоли. В настоящей работе при прямом сравнении терапевтических стратегий у больных HER2+ омРМЖ проведение СТЛТ на доступные ОМТС с последующим назначением T-DM1 сопровождалось улучшением показателей ВБП по сравнению с монотерапией T-DM1. Это подчеркивает специфичность выявленной закономерности именно для HER2-позитивной популяции больных.

Данные о значении временного интервала между локальным и системным лечением в литературе единичны. В исследовании SABR-5 немедленное начало системной терапии после СТЛТ ассоциировалось с достоверно большей ВБП по сравнению с отсроченной стратегией без влияния на ОВ [112]. Однако выборка SABR-5 была гетерогенной по гистологическому типу опухоли, с преобладанием рака предстательной железы. Применительно к сочетанию СТЛТ с иммуноконъюгатом T-DM1 данный вопрос ранее не являлся предметом отдельного изучения, а доклинические данные о радиосенсибилизирующем потенциале T-DM1 остаются ограниченными и противоречивыми [55]. Настоящая работа демонстрирует зависимость эффективности комбинированного лечения от временного интервала в гомогенной когорте больных HER2+ омРМЖ. Отсутствие значимого влияния локализации метастатических очагов на ВБП в исследуемой когорте согласуется с данными о широком спектре противоопухолевой активности T-DM1 в отношении различных анатомических зон и о независимом от локализации локальном контроле, обеспечиваемом СТЛТ [22; 23; 94; 107].

В литературе сочетание анти-HER2-терапии с лучевой терапией расценивается как безопасное [56; 60]. В настоящей работе частота и степень тяжести нежелательных явлений, в первую очередь гепатотоксичности как основного класс-специфичного осложнения терапии T-DM1, значимо не различались между группами комбинированного лечения и монотерапии T-DM1. Частота специфических лучевых осложнений (постлучевой пульмонит, единичный случай радионекроза) не превышала диапазон значений, приводимых в литературе для аналогичных терапевтических вмешательств [1; 40; 82; 114].

Обобщая полученные результаты, следует отметить следующее. В исследование включены 175 больных HER2+ мРМЖ, получавших во второй линии терапию трастузумаб эмтанзином после прогрессирования на режимах с трастузумабом и таксанами. В зависимости от характера метастатического процесса, наличия и сроков проведения СТЛТ больные были распределены на четыре сопоставимые группы: СТЛТ с началом T-DM1 через 24 часа (группа № 1, n=42), СТЛТ с началом T-DM1 через ≥30 суток (группа № 2, n=39), монотерапия T-DM1 при олигометастатическом процессе (группа № 3, n=28) и при диссеминированном процессе (группа № 4, n=66). Наилучшие результаты получены в группе № 1: частота объективного ответа в ней составила 52,4% против 15,4%, 14,2% и 12,1% в группах № 2, 3 и 4 соответственно. Контроль над заболеванием достигнут у всех больных группы № 1 (полный ответ – 9,5%, частичный ответ – 42,9%, стабилизация – 47,6%), тогда как в группах сравнения он составил 89,7%, 82,1% и 72,7%.

Показатели выживаемости без прогрессирования последовательно снижались от группы № 1 к группе № 4. В группе № 1 6-месячная и 1-годичная ВБП составили 100%, медиана не достигнута. В группе № 2 эти показатели составили 81,3% и 55% (медиана 12 мес.), в группе № 3 – 77,1% и 46,8% (медиана 9 мес.), в группе № 4 – 64,5% и 38,7% (медиана 7 мес.); различия с группой № 1 статистически значимы ($p<0,001$). В многофакторном анализе во всей когорте независимыми благоприятными прогностическими факторами ВБП оказались олигометастатический характер процесса (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39-0,99; $p=0,048$) и проведение СТЛТ (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26-0,85; $p=0,012$). У больных HER2+ омРМЖ независимое значение имели также меньшая опухолевая нагрузка – 1-2 очага против 3-5 (ОР 0,35; 95% ДИ 0,17-0,72; $p=0,005$) – и начало T-DM1 через 24 часа после СТЛТ против ≥30 суток (ОР 0,23; 95% ДИ 0,10-0,54; $p<0,001$).

Сокращение интервала между СТЛТ и началом T-DM1 до 24 часов не привело к появлению серьезных осложнений, требующих отмены лечения. Наиболее частым нежелательным явлением в группе № 1 была гепатотоксичность 1-2 степени (33,3%). Гепатотоксичность 3 степени (4,8%) купировалась

снижением дозы T-DM1. Специфические лучевые осложнения включали пульмонит (9,5%, в половине случаев бессимптомный), единичные случаи симптоматического радионекроза и постлучевого дерматита, успешно купированные консервативной терапией. При интервале ≥30 суток гепатотоксичность 1-2 степени зарегистрирована в 28,2% случаев, 3 степени – в 2,6%, специфических лучевых осложнений не отмечено. Таким образом, сокращение интервала позволило существенно повысить эффективность лечения при сохранении контролируемого профиля токсичности.

Вместе с тем полученные результаты следует интерпретировать с учетом ограничений настоящей работы. К ним относятся одноцентровый нерандомизированный дизайн исследования и относительно небольшой объем выборки в проспективной группе; ретроспективный характер анализа части данных не позволяет полностью исключить систематическую ошибку отбора. Существенным ограничением является также отсутствие оценки ОВ в качестве конечной точки исследования. Это не позволяет судить о влиянии предложенного комбинированного подхода на данный показатель и ограничивает возможность прямого количественного сопоставления с частью цитируемых данных литературы, в которых основной или дополнительной конечной точкой являлась именно ОВ. Оценка общей выживаемости в рамках дальнейшего наблюдения за исследуемой когортой, а также проведение рандомизированных контролируемых клинических исследований представляются приоритетными направлениями для подтверждения и уточнения полученных в настоящей работе результатов.

ВЫВОДЫ

1. Проведение таргетной терапии трастузумаб эмтанзином через ≥30 суток после окончания стереотаксической лучевой терапии во второй линии у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ с прогрессированием после трастузумаба и таксанов характеризовалось контролем над заболеванием у 89,7% больных (полный ответ – в 2,6%, частичный ответ – в 12,8%, стабилизация – в 74,3% случаев) при одногодичной выживаемости без прогрессирования, равной 55%. Гепатотоксичность была зарегистрирована в 30,8% случаев (1–2 степени – 28,2%, 3 степени – 2,6%), специфических лучевых осложнений отмечено не было.

2. Проведение таргетной терапии трастузумаб эмтанзином через 24 часа после окончания стереотаксической лучевой терапии во второй линии у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ с прогрессированием после трастузумаба и таксанов характеризовалось контролем над заболеванием у всех больных (полный ответ – 9,5%, частичный ответ – 42,9%, стабилизация – 47,6%) при 100% одногодичной выживаемости без прогрессирования. Частота гепатотоксичности (38,1%, 3 степень – 4,8%) не превышала таковую при монотерапии трастузумаб эмтанзином (53,5%). Однако только при данном интервале были зарегистрированы специфические лучевые осложнения: пульмонит – 9,5% (в половине случаев бессимптомный), единичные случаи симптоматического радионекроза и постлучевого дерматита. Все они были купированы консервативной терапией и не потребовали отмены лечения.

3. При проведении таргетной терапии трастузумаб эмтанзином через 24 часа после окончания стереотаксической лучевой терапии во второй линии у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ с прогрессированием после трастузумаба и таксанов риск прогрессирования заболевания был значимо ниже как по сравнению с группой ≥30 суток (ОР 0,22; 95% ДИ 0,09-0,51; $p<0,001$), так и по сравнению с группой монотерапии трастузумаб эмтанзином (ОР 0,18; 95% ДИ 0,08-0,44; $p<0,001$).

4. Независимыми прогностическими факторами выживаемости без прогрессирования у больных HER2-позитивным метастатическим РМЖ при многофакторном анализе являлись: олигометастатический процесс (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39-0,99; p=0,048), проведение стереотаксической лучевой терапии (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26-0,85; p=0,012). Благоприятные факторы прогноза у больных олигометастатическим HER2-позитивным РМЖ: 1-2 олигометастаза (ОР 0,35; 95% ДИ 0,17-0,72; p=0,005) и сокращение интервала между окончанием стереотаксической лучевой терапии и началом терапии трастузумаб эмтанзином до 24 часов (ОР 0,23; 95% ДИ 0,10-0,54; p<0,001).

5. Разработанный метод лечения иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином через 24 часа после стереотаксической лучевой терапии у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ с прогрессированием после трастузумаба и таксанов характеризовался высокой эффективностью при контролируемом профиле токсичности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы при планировании терапии трастузумаб эмтанзином рекомендовано проводить тщательную оценку метастатической нагрузки с целью диагностирования олигометастатической болезни (наличие 1-5 метастатических очагов, не обязательно в одном органе, потенциально и безопасно поддающихся локальному контролю на фоне системного лечения).

2. Больным HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы с прогрессированием после таксанов и трастузумаба для повышения эффективности лечения трастузумаб эмтанзином рекомендовано проведение стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги.

3. Рекомендовано сокращение временного интервала между завершением курса стереотаксической лучевой терапии и первым введением трастузумаб эмтанзина до 24 часов, что позволяет достичь максимальной эффективности.

4. При инициации терапии трастузумаб эмтанзином через 24 часа от окончания лучевой терапии необходим тщательный мониторинг нежелательных явлений, особенно гепатотоксичности, симптомов постлучевого пульмонита (при облучении очагов в легких) и неврологических нарушений (при облучении метастазов в головном мозге).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В рамках долгосрочного наблюдения за когортой больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы, которым терапия трастузумаб эмтанзином была проведена через 24 часа после завершения стереотаксической лучевой терапии, необходимо оценить влияние комбинированного подхода на общую выживаемость.

Важным направлением остается персонализация предложенной стратегии с учетом биологических подтипов РМЖ и индивидуального профиля метастатического поражения.

Перспективным представляется изучение стереотаксической лучевой терапии с ультракоротким интервалом до начала системной терапии в комбинации с другими классами противоопухолевых препаратов, включая иммунотерапию и иммуноконъюгаты, при различных злокачественных новообразованиях в рамках проспективных рандомизированных исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость
ВБП – выживаемость без прогрессирования
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ИКР – интерквартильный размах
КТ – компьютерная томография
ЛТ – лучевая терапия
мРМЖ – метастатический рак молочной железы
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЯ – нежелательное явление
ОВ – общая выживаемость
ОМ – олигометастазы
ОМБ – олигометастатическая болезнь
омРМЖ – олигометастатический рак молочной железы
ОР – отношение рисков
РМЖ – рак молочной железы
СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия
ASCO – American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – шкала оценки функционального состояния пациента с онкологическими заболеваниями
EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Европейская организация по исследованию и лечению рака
ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology – Европейское общество лучевой терапии и онкологии

FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

FISH – Fluorescence in situ hybridization
– Флуоресцентная гибридизация in situ

HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человеческого организма второго типа

T-DM1 – трастузумаб эмтанзин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блиганов, П.И. Частота развития радионекроза после проведения курса радиохирургии или стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги в головном мозге: метаанализ / П.И. Блиганов, М.В. Черных, В.А. Иванов // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 5. – С. 1173-1182.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 178 с.
4. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ: клинические рекомендации / Коллектив авторов Российского общества онкомаммологов. – 2025. – 304 с.
5. Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты / Т.И. Севостьянова, Т.Ю. Семиглазова, О.И. Понасенко [и др.] // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 3. – С. 614-622.
6. Комплексная терапия HER2-позитивного рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, К.С. Николаев [и др.] / Фарматека. – 2015. – № 8. – С. 21-30.
7. Литтл, Д.Б. Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям / Д.Б. Литтл // Радиоэкология. – 2007. – Т. 47, № 3. – С. 262-272.

8. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения / А.В. Голанов, С.М. Банов, Е.Р. Ветлова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 4. – С. 530-545.
9. Метастатическое поражение головного мозга: клиника, диагностика и лечение / А.В. Голанов, С.М. Банов, Е.Р. Ветлова [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, № 5. – С. 37-44.
10. Паньшин, Г.А. Олигометастатическая болезнь и дистанционная стереотаксическая абляционная радиотерапия тела. Часть II. Рак молочной железы / Г.А. Паньшин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России, – 2023. – Т. 23, № 4. – С. 65-76.
11. Паньшин, Г.А. Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигометастатической болезни (общие вопросы) / Г.А. Паньшин // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 4. – С. 599-605.
12. Перспективы использования стереотаксической лучевой терапии при первичных и олигометастатических опухолевых поражениях легких / А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 3. – С. 323-331.
13. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / С.А. Тюляндин, Е.В. Артамонова, А.Н. Жигулев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15. – С. 35-83.
14. Практические рекомендации по метастатическому поражению центральной нервной системы / Д.Р. Насхлеташвили, С.М. Банов, А.Х. Бекяшев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15. – С. 255-266.
15. Рак молочной железы : клинические рекомендации / Л.Г. Жукова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина [и др.]. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/379_4 (дата обращения 05.01.2026).
16. Рак молочной железы с метастазами в головной мозг: современные возможности лечения / С.М. Банов, С.Л. Гуторов, И.В. Колядина [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 614-623.

17. Роль абскопального немишенного эффекта в радиобиологии высокодозного облучения / А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 4. – С. 605-615.
18. Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы) / Т.И. Севостьянова, Т.Ю. Семиглазова, О.И. Понасенко [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20, №3. – С. 31-43.
19. Смирнова, М.В. Механизмы, роли и перспективы учета эффекта свидетеля в радиобиологии и медицине / М.В. Смирнова // Естественные и технические науки. – 2019 – Т. 6. – С. 159-164.
20. Стереотаксическая лучевая терапия в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы: окончательные результаты исследования эффективности и безопасности / Т.И. Севостьянова, Т.Ю. Семиглазова, С.Н. Новиков [и др.] // Вопросы онкологии. – 2026. – Т. 72, № 3. – С. 662-672.
21. Стереотаксическая радиотерапия метастазов рака молочной железы в печени / С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, С.В. Медведев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 3. – С. 382-390.
22. Трастузумаб эмтанзин в терапии HER2-положительного метастатического рака молочной железы у пациенток с висцеральным кризом / Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова, Н.А. Абрамова [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 7. – С. 58-63.
23. Трастузумаб эмтанзин в терапии HER2-положительного рака молочной железы с метастазами в головной мозг (клиническое наблюдение) / Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова, Н.А. Абрамова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 20. – С. 174-180.

24. 8th International Consensus Guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC8 Guidelines) / F. Cardoso, S. Paluch-Shimon, E. Schumacher-Wulf [et al.] // The Breast. – 2026. – Vol. 79. – Art. 104921.
25. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions / M.T. Milano, A.W. Katz, A.G. Muhs [et al.] // The Cancer Journal. – 2008. – Vol. 112, № 3. – P. 650-658.
26. A Study on Adding Precisely Targeted Radiation Therapy (Stereotactic Body Radiation Therapy) to the Usual Treatment Approach (Drug Therapy) in People With Breast Cancer // National Library of Medicine. – 2025. – NCT05534438. – URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05534438 (дата обращения 11.02.2026).
27. Ablative Radiotherapy for OligoMetastatic Breast Cancer (TAORMINA) // National Library of Medicine. – 2022. – NCT05377047. – URL: https://clinicaltrials.gov/study/ NCT05377047 (дата обращения 11.02.2026).
28. Adding Metastasis-Directed Therapy to Standard-of-Care Systemic Therapy for Oligometastatic Breast Cancer (EXTEND): A Multicenter, Randomized Phase 2 Trial / J. Reddy, A. Sherry, B. Fellman [et al.] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2025. – Vol.121, № 4. – P. 885-893.
29. Addition of metastasis-directed therapy to intermittent hormone therapy for oligometastatic prostate cancer: The extend phase 2 randomized clinical trial / C. Tang, A. Sherry, C. Haymaker [et al.] // JAMA Oncol. – 2023. – № 9. – P. 825-834.
30. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Standard of Care for Oligometastatic Disease: Primary Aggregated Analysis of All Baskets from the Phase II Randomized EXTEND Trial / A.D. Sherry, C. Haymaker, S. Wang [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2026. – Vol. 44, № 29. – P. 2787-2799.
31. Advances in radiobiology of stereotactic ablative radiotherapy/ B. Qiu, A. Aili, L. Xue [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10. – P. 1165.
32. Basket Study for Oligo–metastatic Breast Cancer (ANISE) // National Library of Medicine. – 2025. – NCT05982678. – URL: https://clinicaltrials.gov/study/ NCT05982678 (дата обращения 02.03.20026).

33. Bredin, P. Systemic therapy for metastatic HER2-positive breast cancer / P. Bredin, J. Walshe, N. Denduluri // Seminars in Oncology. – 2020. – Vol. 47, № 5. – P. 259-269.
34. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death / M. Obeid, A. Tesniere, F. Ghiringhelli, [et al.] // Nature Medicine – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 54-61.
35. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation / M. Guckenberger, Y. Lievens, A. Bouma [et al.] // The Lancet Oncology. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 18-28.
36. Characterization of Oligometastatic Disease in a Real–World Nationwide Cohort of 3447 Patients With de Novo Metastatic Breast Cancer / T. Steenbruggen, M. Schaapveld, H. Horlings [et al.] // JNCI Cancer Spectrum. – 2021. – Vol. 5, № 3. – P. 1-9.
37. Coleman, R. The clinical course of bone metastases from breast cancer / R. Coleman, R. Rubens // Br. J. Cancer. – 1987. – Vol. 55. – P. 61-66.
38. Continue the SaMe Systemic Therapy After Local Ablative Therapy for Oligo Progression in Metastatic Breast Cancer – the COSMO Study (COSMO) // National Library of Medicine. – 2025. – NCT05301881. – URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05301881 (дата обращения 13.02.20026).
39. Curative-intent tri-modality treatment of de novo bone-only oligometastatic breast cancer: single-center patient outcomes// J. Fernandez, G. Harris, J. Leow [et al.] / BMC Cancer. – 2026. – Vol. 26. – P. 1224
40. Daisne, J. The individual risk of symptomatic radionecrosis after brain metastasis radiosurgery is predicted by a continuous function of the V12Gy / J. Daisne, C. De Ketelaere, J. Jamart // Clinical and Translational Radiation Oncology. – 2021. – Vol. 27. – P. 70-74.
41. De novo metastatic breast cancer: Subgroup analysis of molecular subtypes and prognosis / L. Zhang, Z. Li, J. Zhang [et al.] // Oncology Letters. – 2020. – Vol. 19, № 4. – P. 2884-2894.

42. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multiinstitutional analysis of 4,259 patients / P. Sperduto, S. Chao, P. Sneed [et al.] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2010. – Vol. 77, № 3. – P. 655-661.
43. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases (N0574) / P.D. Brown, K. Jaeckle, K.V. Ballman [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 316, № 4. – P. 401-409.
44. ESMO-ESTRO framework for assessing the interactions and safety of combining radiotherapy with targeted cancer therapies or immunotherapy / E. van Aken, B. Devnani, L. Castelo-Branco [et al.] // Radiother Oncol. – 2025. – Vol. 208. – P. 110910.
45. Exman, P. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review / P. Exman, S. Tolaney // Clinical advances in hematology & oncology. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 40-50.
46. Farhat, F. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab as a first-line therapy of metastatic or locally advanced HER2-positive breast cancer / F. Farhat, J. Kattan, M. Ghosn // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2016. – Vol. 77, № 5. – P. 1069-1077.
47. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody / M. Dewan, A. Galloway, N. Kawashima [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15. – P. 5379-5388.
48. French, J. Genetic determinants of breast cancer risk / J. French, S. Edwards // Current opinion in endocrine and metabolic research. – 2020. – Vol. 15. – P. 1-7.
49. Fuks, Z. Engaging the vascular component of the tumor response / Z. Fuks, R. Kolesnick // Cancer Cell. – 2005. – Vol. 8, № 2. – P. 89-91.
50. Gamma Knife surgery for brainstem metastases / Y. Li, D. Xu, Z. Zhang [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2012. – Vol. 117. – P. 13-16.

51. Global Cancer Observatory: Cancer Today / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. – URL: https://gco.iarc.who.int (дата обращения 15.01.2026).
52. Haji, F. Can Women With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Be Cured? / F. Haji, S. Hurvitz // Clinical Breast Cancer. – 2021. – Vol. 21, № 6. – P. 526-531.
53. Hellman, S. Oligometastases / S. Hellman, R. Weichselbaum // Journal of Clinical Oncology. – 1995. – Vol. 13, № 1. – P. 8-10.
54. HER2–Positive Breast Cancer Treatment and Resistance. / J. Veeraraghavan, C. De Angelis, C. Gutierrez [et al.] // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2025. – Vol. 1464. – P. 495-525.
55. In vitro effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and concurrent irradiation on HER2-positive breast cancer cells / F. Mignot, Y. Kirova, P. Verrelle [et al.] // Cancer Radiother. – 2021. – Vol. 25, № 2. – P. 126-134.
56. Integrating radiation therapy with targeted treatments for breast cancer: From bench to bedside / I. Meattini, L. Livi, N. Lorito [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2022. – Vol. 108. – P. 1-14.
57. International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations / I. Meattini, C. Becherini, S. Caini [et al.] // The Lancet Oncology. – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. e73-e83.
58. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study / D. Gomez, C. Tang, C. Haymaker [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37. – P. 1558-1565.
59. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors / N. Ohri, W. Tome, A. Romero [et al.] // International Journal of Radiation Oncology biology physics. – 2021. – Vol. 110, № 1. – P. 188-195.
60. Local hero: A phase II study of local therapy only (stereotactic radiosurgery and / or surgery) for treatment of up to five brain metastases from HER2+ breast cancer.

(TROG study) // C. Phillipsa, M. Pinkhamc, A. Mooree [et al.] / The Breast. – 2024. – Vol. 74. – P. 1-7.

61. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigenspecific effector cells that traffic to the tumor / A. Lugade, J. Moran, S. Gerber [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 7516-7523.
62. Long-term outcomes of oligometastatic breast cancer patients treated with curative intent: an updated report / E. Nagasaki, R. Kudo, M. Tamura [et al.] // Breast Cancer – 2021. – Vol. 28. – P. 1051-1061.
63. Long-Term Survival of De Novo Stage IV Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2) Positive Breast Cancers Treated with HER2–Targeted Therapy / Y. Wong, A. Raghavendra, C. Hatzis, [et al.] // The Oncologist. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 313-318.
64. Metastases-directed Radiotherapy in Addition to Standard Systemic Therapy in Patients With Oligometastatic Breast Cancer (OLIGOMA) // National Library of Medicine. – 2021. – NCT04495309. – URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495309 (дата обращения 15.02.2026).
65. Metastasis‑directed stereotactic radiotherapy in patients with breast cancer: results of an international multicenter cohort study / A. Fabian, D. Buergy, F. Weykamp [et al.] // Clinical & Experimental Metastasis. – 2026. – Vol. 42, № 6. – P. 1-13.
66. Metastasis-directed Therapy for Oligometastases of Breast Cancer (OLIGAMI) // National Library of Medicine. – 2025. – NCT06135714. – URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06135714 (дата обращения 01.03.2026).
67. Metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / E. de Azambuja, F. Cardoso, S. Loibl [et al.] // Annals of Oncology. – 2026. – Vol. 37, № 9. – P. 1203-1219.
68. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer. Version 7.2026 / National Comprehensive Cancer Network. – Fort Washington, PA : NCCN, 2026. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physiciangls/pdf/breast.pdf (дата обращения: 06.03.2026).

69. NRG-BR002: a phase IIR/III trial of standard of care therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical ablation for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557) / S. Chmura, K. Winter, H. Al-Hallaq [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 16. – doi: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.tps1117.
70. Oligometastases: history and future vision of breast cancer / Y. Niibe, K. Jingu, H. Onishi [et al.] // Translation Cancer Research. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 5028-5031.
71. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study / M. Milano, A. Katz, H. Zhang [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2011. – Vol. 83. – P. 878-886.
72. Oligometastatic breast cancer treated with curative intent stereotactic body radiation therapy / M. Milano, H. Zhang, S. Metcalfe [et al.] // Breast Cancer Research and Treatment. – 2009. – Vol. 115. – P. 601-608.
73. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: some patients survive longer than a decade / M.T. Milano, A.W. Katz, H. Zhang [et al.] // Radiother Oncol. – 2019. – Vol. 131. – P. 45-51.
74. Oligometastatic Disease: When Stage IV Breast Cancer Could Be "Cured" / M. Gion, C. Saavedra, J. Perez-Garcia [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 21. – P. 5229.
75. Outcomes of patients with de novo oligometastatic breast cancer treated with curative intent at a single institution / E. Chen, H. Heiling, T. Li [et al.] // Breast Cancer Research and Treatment. – 2026. – Vol. 212, № 5. – P. 55.
76. Patterns of distant failure and progression in breast cancer: implications for the treatment of Oligometastatic disease / P. Dorn, A. Meriwether, M. LeMieux [et al.] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2011. – P. 643.
77. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2–positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 study / S. Swain, S. Kim, J. Cortés, [et al.] // Lancet Oncology. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 461-471.

78. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C) / P.D. Brown, K.V. Ballman, J.H. Cerhan [et al.] // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1049-106.
79. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases / A. Mahajan, S. Ahmed, M.F. McAleer [et al.] // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1040-1048.
80. Prognostic factors in hormone receptor positive oligometastatic breast cancer / J. Lacaze, B. Cabarrou, G. Glemarec [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 16. – P. 1058.
81. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells // S. Matsumura, B. Wang, N. Kawashima [et al.] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181. – P. 3099-3107.
82. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases / E. Le Rhun, F. Dhermain, G. Vogin [et al.] // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2016. – Vol. 16, № 8. – P. 903-9014.
83. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade / S. Formenti, N. Rudqvist, E. Golden [et al.] // Nature Medicine. – 2018. – Vol. 24, № 12. – P. 1845-1851.
84. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group / M. Marty, F. Cognetti, D. Maraninchi [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23, № 19. – P. 4265-4267.
85. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer / K. Blackwell, H. Burstein, A. Storniolo [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 7. – P. 1124-1130.

86. Real world feasibility of combining pembrolizumab with radiotherapy in early triple negative breast cancer / R. Colciago, D. Presti, C. Giandin [et al.] // Discover Oncology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1-9.
87. Safety profile of trastuzumab-emtansine (T-DM1) with concurrent radiation therapy: a systematic review and meta-analysis / V. Salvestrini, K. Kim, S. Caini [et al.] // Radiother Oncol. – 2023. – Vol. 186. – P. 109805.
88. Sampson, M. Stereotactic Body Radiation Therapy for Extracranial Oligometastases: Does the Sword Have a Double Edge? / M. Sampson, A. Katz // Seminars in Radiation Oncology. – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 67-76.
89. Sensitization of breast cancer cells to radiation by trastuzumab / K. Liang, Y. Lu, W. Jin [et al.] // Molecular Cancer Therapeutics. – 2003. – Vol. 2, № 11. – P. 1113-1120.
90. Siegel, R. Cancer statistics, 2024 / R. Siegel, A. Giaquinto, A. Jemal // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74, № 1. – P. 12-49.
91. Single-fraction stereotactic vs conventional multifraction radiotherapy for pain relief in patients with predominantly nonspine bone metastases / Q.-N. Nguyen, S.G. Chun, E. Chow [et al.] // JAMA Oncol. – 2019. – Vol. 5, № 6. – P. 872-878.
92. Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung and Liver Oligometastases from Breast Cancer: Toxicity Data of a Prospective Non-Randomized Phase II Trial / D. Franceschini, T. Comito, D. Gallo [et al.] // Current Oncology. – 2022. – Vol. 29. – P. 7858-7867.
93. Stereotactic body radio-therapy for oligometastases / A. Tree, V. Khoo, R. Eeles [et al.] // Lancet Oncology. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 28-37.
94. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: A systematic review with meta-analysis / G. Viani, A. Gouveia, A. Louie [et al.] // Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. – 2021. – Vol. 164. – P. 245-250.
95. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases (CCTG SC.24) / A. Sahgal, S.D. Myrehaug, S. Siva [et al.] // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, №7. – P. 1023-1033.

96. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes / S. Harrow, D. Palma, R. Olson [et al.] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2022. – Vol. 114, № 4. – P. 611-616.
97. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901) / M. Yamamoto, T. Serizawa, T. Shuto [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 387-395.
98. Stravodimou, A. Vinorelbine with or without Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Single Institution Series / A. Stravodimou, K. Zaman, I. Voutsadakis. // International Scholarly Research Notices Oncology. – 2014. – Vol. 2014. – P. 289836.
99. Sub-Lethal Cryoablation Promotes Systemic Antitumor Immunity / A. Malek, L. Zabegina, A. Garanin [et al.] // Immuno. – 2026. – Vol. 6, № 3. – P. 56.
100. Survival in patients with brain metastases: summary report on the updated diagnosis-specific graded prognostic assessment and definition of the eligibility quotient / P.W. Sperduto, S. Mesko, J. Li [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 32. – P. 3773-3784.
101. Systemic treatment with or without ablative therapies in oligometastatic breast cancer: A single institution analysis of patient outcomes / G. Glemarec, J. Lacaze, B. Cabarrou [et al.] // The Breast. – 2023. – Vol. 67. – P. 102-109.
102. TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician’s choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial / I.E. Krop, S.B. Kim, A. González-Martín [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 689-699.
103. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis / M. Kuksis, Y. Gao, W. Tran [et al.] // Neuro Oncol. – 2021. – Vol. 23, № 6. – P. 894-904.
104. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment / Y. Lee, S. Auh, Y. Wang [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 3. – P. 589-595.

105. Timing matters: radiation necrosis risk of antibody-drug conjugates combined with radiation therapy in breast cancer brain metastases / A. Zare, A. Zare, I. Kiani [et al.] // Neurosurg Rev. – 2026. – Vol. 49, № 1, – P. 252.
106. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy / L. Apetoh, F. Ghiringhelli, A. Tesniere [et al.] // Nat Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 1050-1059.
107. Trastuzumab emtansine for HER2–positive advanced breast cancer / S. Verma, D. Miles, L. Gianni [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 367, № 19. – P. 1783-1791.
108. Trastuzumab emtansine increases the risk of stereotactic radiosurgery-induced radionecrosis in HER2+ breast cancer / A. Geraud, H. Chen, K.J. Jerzak [et al.] // J. Neurooncol. – 2022. – Vol. 159, № 1. – P. 177-183.
109. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA / I.E. Krop, N.U. Lin, K. Blackwell [et al.] // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26, №1. – P. 113-119.
110. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study / B. Kaufman, J. Mackey, M. Clemens [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, № 33. – P. 5529-5537.
111. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline / M.A. Vogelbaum, P.D. Brown, H. Messersmith [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2022. – Vol. 40, № 5. – P. 492-516.
112. Upfront versus delayed systemic therapy in patients with oligometastatic cancer treated with SABR in the Phase 2 SABR-5 Trial / S. Baker, L. Lechner, M. Liu [et al.] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2024. – Vol. 118, № 5. – P. 1497-1506.
113. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 / D. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak

[et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344, № 11. – P. 783-792.

114. Weingarte, N. Symptomatic radiation necrosis in brain metastasis patients treated with stereotactic radiosurgery and immunotherapy / N. Weingarte, T.J. Kruser, O. Bloch // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2019. – Vol. 179. – P. 14-18.