На правах рукописи

СЕВОСТЬЯНОВА
Татьяна Ивановна

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Семиглазова Татьяна Юрьевна**

Официальные оппоненты:
Манихас Алексей Георгиевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой радиологии, хирургии и онкологии (Санкт-Петербург)

Трофимова Оксана Петровна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии (Москва)

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва)

Защита диссертации состоится «_____»_____2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: https://www.niioncologii.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Siegel R., 2024). В Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин РМЖ составляет, соответственно, 22,4 и 15,9% (Каприн А.Д. и соавт., 2025).

В 15–20% случаев регистрируется HER2-позитивный подтип (HER2+ РМЖ), который характеризуется повышенным риском развития висцеральных метастазов и метастазов в головном мозге (Exman P., 2021). Внедрение таргетной терапии на основе трастузумаба изменило биологию HER2-позитивного РМЖ, значительно снизив агрессивный потенциал заболевания, что позволило больным данной категории жить долго и качественно (Семиглазов В.Ф. и соавт., 2015; Veeraraghavan J., 2025).

С учетом достижений 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% (Zhang L., 2020). Современная стратегия диагностики метастатического процесса систематизирует его по степени опухолевой нагрузки и распространенности на олигометастатический и диссеминированный (Gion M., 2022).

Термин «олигометастазы» был сформулирован в 1995 году Сэмюэлом Хеллманом и Ральфом Вайксельбаумом, согласно концепции которых олигометастатическое заболевание представляет собой промежуточную стадию между локализованным и диссеминированным процессом, при которой лечение может носить потенциально излечивающий характер (Hellman S., 1995). В 2020 году экспертами EORTC и ESTRO был опубликован консенсус, регламентирующий классификацию олигометастатической болезни (ОМБ), но не подходы к ее лечению (Guckenberger M., 2020). Олигометастазы выявляются у каждого шестого больного HER2-позитивным РМЖ после комплексного лечения, при этом пятилетняя общая выживаемость составляет 59,6 против 11,6% при диссеминации (Dorn P., 2011). Вместе с тем остается неизученным вопрос оптимизации лечения больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ при прогрессировании после трастузумаб-содержащей терапии.

Представляют несомненный научный интерес данные о том, что сублетальное повреждение, индуцированное локальным воздействием, создает «терапевтическое окно» для синергического действия с системной

противоопухолевой терапией (Malek A., 2026). Указанный принцип представляется особенно значимым для HER2-позитивного олигометастатического РМЖ, что подтверждается данными об увеличении частоты апоптоза опухолевых клеток при совместном применении лучевой терапии с анти-HER2-терапией *in vitro* (Liang K., 2003). Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям, после прогрессирования на первой линии анти-HER2-терапии рекомендуется назначение иммуноконъюгатов, из которых в клинические рекомендации Минздрава России в настоящее время включен трастузумаб эмтанзин (Жукова Л.Г. и соавт., 2021; ESMO, 2026). Сочетание стереотаксической лучевой терапии с последующим назначением трастузумаб эмтанзина в ультракороткие сроки (через 24 ч) ранее не изучалось в проспективных исследованиях у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ.

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, направленного на повышение эффективности лечения второй линии у больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ за счет сочетанного применения стереотаксической лучевой терапии и трастузумаб эмтанзина с началом системной терапии через 24 ч после окончания облучения.

Степень разработанности темы исследования

За последнее десятилетие интеграция в лечение новейших достижений системного и локального воздействия, включая стереотаксическую лучевую терапию, позволила существенно продлить жизнь больных метастатическим РМЖ (Bredin P., 2020; Harrow S., 2022).

Особенно значительный прогресс наблюдается в системном лечении HER2-позитивного РМЖ: с внедрением иммуноконъюгатов активно изучаются их комбинации со стереотаксической лучевой терапией. Однако вопрос оптимальной последовательности проведения стереотаксической лучевой терапии и системной анти-HER2-терапии у больных олигометастатическим РМЖ до настоящего времени не имеет однозначного ответа (Sampson M., 2006; Baker S., 2024).

По данным метаанализа десяти исследований, включавших больных олигометастатическим РМЖ различных биологических подтипов, проведение стереотаксической лучевой терапии на фоне системной терапии (без уточнения сроков) обеспечивает высокий уровень локального контроля: одногодичный и двухлетний локальный контроль составили 97 и 90% соответственно (Viani G., 2021).

Проспективные исследования, призванные уточнить сроки проведения системной терапии после локального лечения у больных олигометастатическим

РМЖ, в том числе HER2-позитивным, в настоящее время продолжаются (TAORMINA, COSMO, OLIGOMA, OLIGAMI).

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

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

Диссертационная работа выполнена в дизайне одноцентрового нерандомизированного исследования с проспективным и ретроспективным набором больных HER2+ метастатическим РМЖ (HER2+ мРМЖ), получавших во второй линии терапию T-DM1 после прогрессирования на режимах, включающих трастузумаб и таксаны. В исследование включены 175 больных, проходивших терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с последующим продолжением лечения преимущественно в онкологических учреждениях Северо-Западного округа.

Стратификация пациентов проведена на основании характера метастатического процесса (олигометастатический или диссеминированный), наличия и сроков проведения СТЛТ в анамнезе. В группу № 1 (n=42, проспективная часть) включены больные HER2+ омРМЖ, которым терапия T-DM1 начата через 24 ч после завершения СТЛТ на доступные олигометастатические очаги (ОМТС); в группу № 2 (n=39) – больные HER2+ омРМЖ с отсроченным (≥30 сут) началом T-DM1 после СТЛТ; в группу № 3 (n=28) – больные HER2+ омРМЖ, получавшие T-DM1 без СТЛТ; группу № 4 составили больные (n=66) диссеминированным HER2+ РМЖ, получавшие T-DM1 без СТЛТ.

Изучались ответ на лечение по критериям RECIST 1.1, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота нежелательных явлений (НЯ). Статистическая обработка данных выполнена на языке программирования R (версия 4.6.1) в среде RStudio.

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 ч значимо снижает риск прогрессирования как по

сравнению с группой ≥30 сут, так и по сравнению с группой монотерапии трастузумаб эмтанзином.

3. Разработанный метод лечения иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином через 24 ч 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 ч между завершением стереотаксической лучевой терапии и началом лечения трастузумаб эмтанзином.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов обоснована достаточным объемом выборки (175 пациентов) в соответствии с поставленными целью и задачами, использованием современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, стандартизированных критериев оценки ответа (RECIST 1.1) и токсичности (CTCAE v5.0), а также современных методов статистического анализа.

Результаты работы были представлены на следующих научных конференциях: «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.).

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.

Внедрение результатов работы в практику

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

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи диссертационной работы, сформулирована научная гипотеза, выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, сформирована база данных для проспективной и ретроспективной частей исследования. Соискатель принимал активное участие в обследовании и лечении больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ в клинико-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и осуществлял их динамическое наблюдение. Личный вклад автора также состоит в статистической обработке и анализе полученных результатов, подготовке публикаций и представлении результатов на 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 и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, двух глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 7 таблиц и 16 рисунков. Список литературы включает 114 источников, из них 23 отечественных и 91 зарубежный.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено 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 одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 17 от 28.09.2023). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

В исследование были включены 175 больных HER2-позитивным метастатическим РМЖ (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 трастузумаб эмтанзин (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 (рисунок 1).

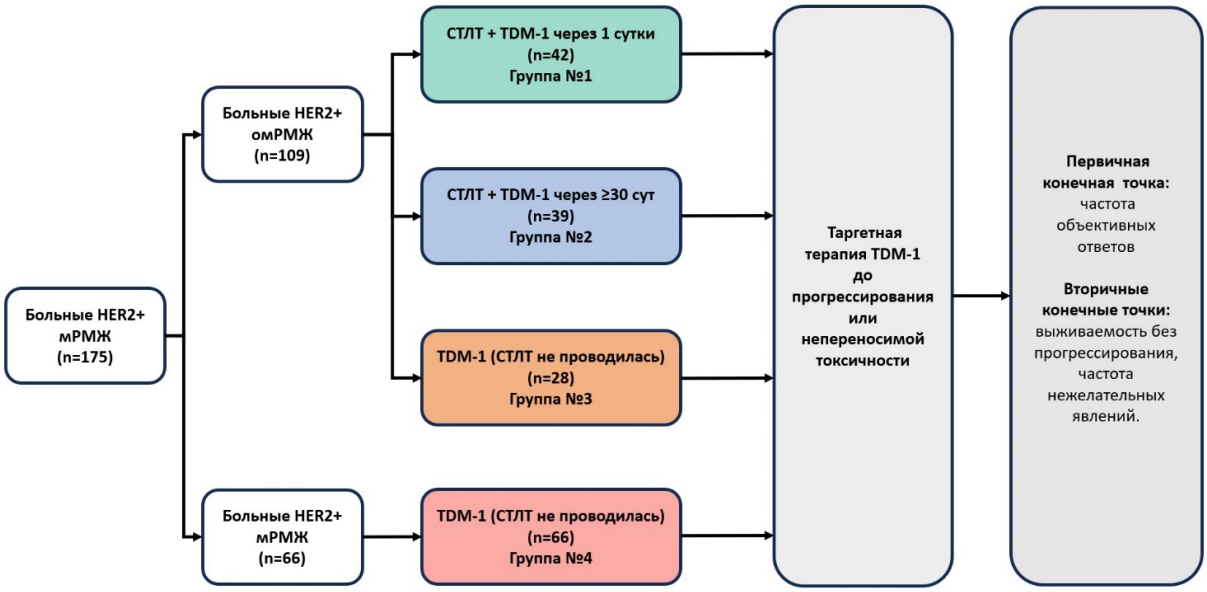


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В группу № 1 было включено 49 пациентов, анализу эффективности и токсичности подлежали данные 42 больных. Из анализа исключены 7 (14,3%) пациентов: двое – в связи с неподтверждением HER2-позитивного статуса при пересмотре гистологического материала, двое – по организационным причинам (смена места жительства, смена режима лечения по месту жительства), трое – в связи с развитием висцерального криза на первом цикле терапии, что не соответствовало критериям истинной ОМБ.

Критерии включения: женщины в возрасте ≥18 лет с верифицированным метастатическим РМЖ; предшествующая терапия, включавшая таксаны и анти-HER2-препараты; для групп №№ 1–3 – олигометастатический статус (1-5 метастатических очагов с максимальным диаметром любого очага ≤5 см); HER2

3+ по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) или амплификация гена *HER2* по данным FISH; функциональный статус – ECOG 0–1.

Критерии исключения: терапия T-DM1 в анамнезе; неконтролируемые метастазы в головном мозге или канцероматозный менингит с неврологической симптоматикой; первично-множественные злокачественные опухоли, требующие активного лечения; беременность или лактация; отсутствие подтверждения HER2-позитивности при пересмотре гистологического материала в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

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. Группы были сопоставимы по возрасту, функциональному статусу по шкале ECOG, рецепторному статусу опухоли, количеству и локализации метастатических очагов и объему предшествующего лечения (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-морфологическая характеристика 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 в годах, 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					
От 1 до 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

Лечение пациентов

Лечение больных группы № 1 (омРМЖ: СТЛТ + T-DM1 через 1 сут) проводилось в два этапа. На первом этапе выполнялась СТЛТ на все доступные ОМТС. Режим фракционирования и суммарная очаговая доза (СОД) выбирались в соответствии с консенсусными рекомендациями ESTRO/EORTC с учетом максимального диаметра очага, его анатомической локализации и близости к критическим органам (таблица 2, рисунок 2). Через 24 ч после завершения СТЛТ начиналась терапия T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно капельно каждые 21 день до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Оценка эффективности проводилась каждые два цикла.

Таблица 2 – Режимы СТЛТ в зависимости от локализации ОМТС

Локализация ОМТС	**Режим фракционирования**	**СОД, Гр**
Периферические ОМТС в легких	3 фракции	60
Периферические ОМТС в легких 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
Головной мозг, ОМТС <2 см	1 фракция	24
Головной мозг, ОМТС 2–4 см	1 фракция	18
Головной мозг, ОМТС >4 см	3–5 фракций	24–30

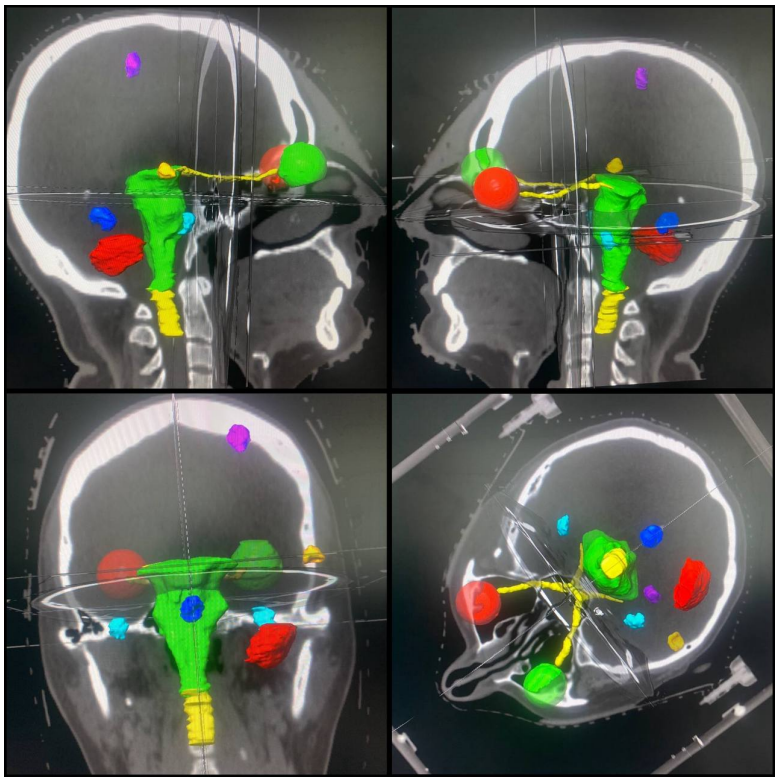


Рисунок 2 – Планирование СТЛТ

В группе № 2 терапия T-DM1 в том же режиме начиналась не ранее чем через 30 сут после завершения СТЛТ; в группах № 3 (омРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась) и № 4 (мРМЖ: T-DM1, СТЛТ не проводилась) T-DM1 назначалась без предшествующей СТЛТ.

При развитии НЯ доза иммуноконъюгата трастузумаб эмтанзина редуцировалась с 3,6 мг/кг в соответствии с инструкцией к препарату.

Ответ на лечение оценивался по критериям RECIST 1.1, нежелательные явления – по шкале NCI CTCAE v5.0. Первичной конечной точкой являлась частота объективного ответа (ЧОО), вторичными – ВБП и частота НЯ.

При расчете объема выборки больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ в группе № 1 за ориентир принята ЧОО на терапию трастузумаб эмтанзином в неотобранной популяции больных HER2-позитивным метастатическим РМЖ в исследовании EMILIA (43,6%) (Verma S., 2012). Предполагалось, что сочетание олигометастатического характера процесса и проведения стереотаксической лучевой терапии за 24 ч до начала трастузумаб эмтанзина увеличит ЧОО до 65%. При двустороннем уровне значимости $\alpha=0,05$ и мощности 80% необходимый объем выборки составил 41 пациент, с учетом поправки на выбывание и несоответствие критериям включения (10%) – не менее 46 пациентов.

Статистическая обработка данных

Количественные признаки описаны с помощью медианы, среднего арифметического и интерквартильного размаха; 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитаны методом Уилсона и методом перцентилей. Для сравнения качественных признаков использован точный двусторонний тест Фишера с расчетом отношения рисков и 95% ДИ, а также критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Выживаемость оценивалась методом Каплана – Майера, сравнение групп – с помощью log-rank теста с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% ДИ. Для выявления факторов, влияющих на ВБП, применялся однофакторный регрессионный анализ Кокса; факторы со значимым влиянием ($p<0,05$) включались в многофакторную модель. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Расчеты выполнены на языке R (версия 4.6.1) с использованием пакетов epitools, survival, survminer, rms, Hmisc, summarytools.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность лечения в исследуемых группах

Наибольшая эффективность зафиксирована в группе № 1 (СТЛТ с началом T-DM1 через 24 ч): полный ответ был зарегистрирован у 9,5% (n=4), частичный

ответ – у 42,9% (n=18), стабилизация – у 47,6% (n=20) пациентов; контроль над заболеванием составил 100%. У больных с ОМТС в головном мозге (n=13) ЧОО составила 53,9% (полный ответ – 7,7%, частичный ответ – 46,2%). Результаты всех групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Объективный ответ в зависимости от 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
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

Суммарная ЧОО в группе № 1 составила 52,4%, что в 3,9 раза выше, чем в группах №№ 2–4 в совокупности (13,5%; ОР 3,87; 95% ДИ 2,31–6,49; p<0,001). При прямом сравнении групп №№ 1 и 2, идентичных по составу вмешательств, удлинение интервала между СТЛТ и началом T-DM1 сопровождалось снижением ЧОО с 52,4 до 15,4% преимущественно за счет уменьшения доли частичных ответов (42,9 против 12,8%). Сокращение интервала до 24 ч приводило к статистически значимому увеличению частоты частичного ответа по сравнению с группами №№ 2–4 (42,9 против 11,3%; ОР 3,80; 95% ДИ 2,10–6,86; p<0,001). В группах монотерапии T-DM1 (№№ 3 и 4) ЧОО составила 14,2 и 12,1% соответственно, а основным исходом являлась стабилизация заболевания.

Выживаемость без прогрессирования

Показатели ВБП у больных HER2+ мРМЖ последовательно снижались от группы № 1 к группе № 4 (рисунок 3).

Наименьшие показатели ВБП зарегистрированы у больных диссеминированным процессом группы № 4 (n=66) (больные HER2+ мРМЖ, получавшие T-DM1 без СТЛТ): 6-месячная ВБП – 64,5%, медиана ВБП – 7 мес, что отражает более агрессивное течение болезни при высокой опухолевой нагрузке.

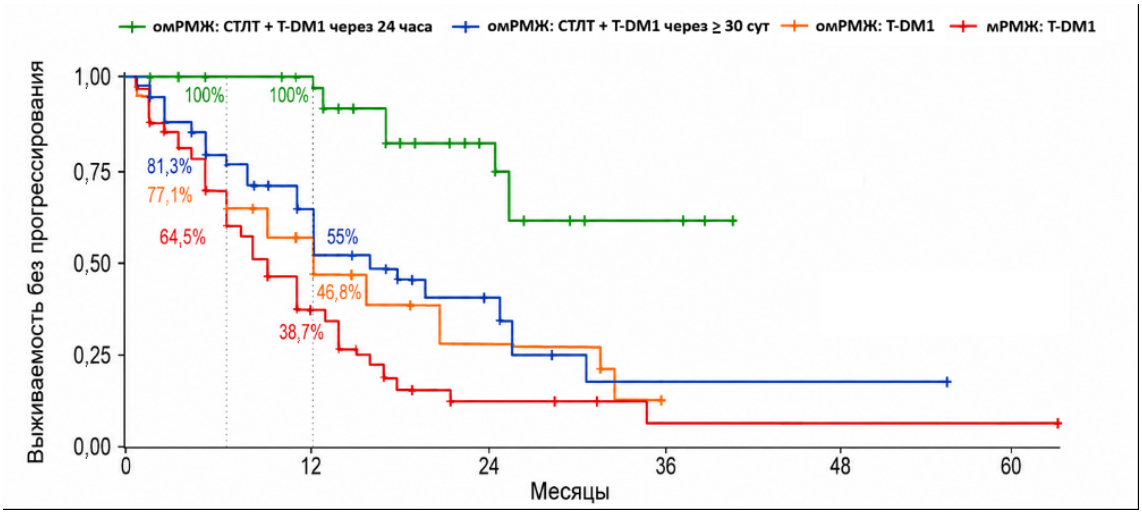


Рисунок 3 – ВБП в зависимости от распространенности процесса, факта проведения СТЛТ и ее сроков

В первой группе (n=42) (больные HER2+ омРМЖ, СТЛТ + T-DM1 через 1 сут) 6-месячная и 1-годичная ВБП составили 100%, медиана ВБП не достигнута. Во второй группе (n=39) (больные HER2+ омРМЖ, СТЛТ + T-DM1 через ≥30 сут) 6-месячная и 1-годичная ВБП составили 81,3 и 55% (медиана ВБП – 12 мес), в группе № 3 – 77,1 и 46,8% (медиана ВБП – 9 мес), в группе № 4 – 64,5 и 38,7% (медиана ВБП – 7 мес) соответственно. Выживаемость без прогрессирования в группе № 1 была статистически значимо выше, чем в группе № 2 (ОР 0,22; 95% ДИ 0,09–0,51; p<0,001), группе № 3 (ОР 0,18; 95% ДИ 0,08–0,44; p<0,001) и группе № 4 (ОР 0,13; 95% ДИ 0,05–0,27; p<0,001).

У больных HER2+ омРМЖ, которым проводилась СТЛТ (n=81), по сравнению с больными, получавшими монотерапию T-DM1, 6-месячная ВБП составила 91,1% и 77,1%, а 1-годичная 79,1% и 46,8% соответственно (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,85; p=0,011) (рисунок 4).

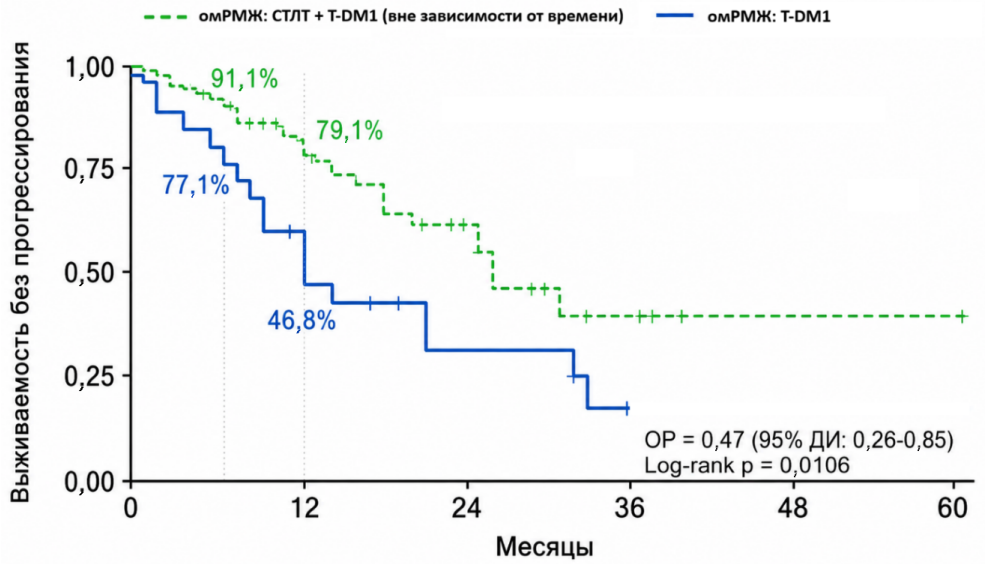


Рисунок 4 – ВБП у больных HER2+ омРМЖ в зависимости от проведения СТЛТ

Сокращение интервала между СТЛТ и началом T-DM1 до 24 ч (группа № 1 против группы № 2) сопровождалось статистически значимым увеличением ВБП по сравнению с интервалом ≥30 сут: 6-месячная ВБП – 100% против 81,3%, 1-годичная ВБП – 100 против 55% соответственно (ОР 0,22; 95% ДИ 0,09–0,51; p<0,001) (рисунок 5).

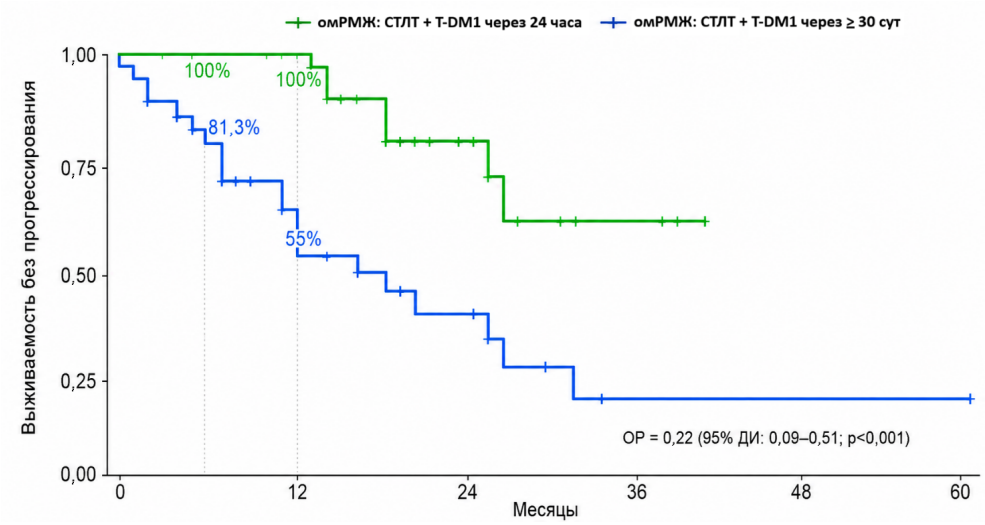


Рисунок 5 – ВБП у больных HER2+ омРМЖ в зависимости от сроков начала T-DM1 после СТЛТ

Безопасность лечения

Основным осложнением во всех группах была гепатотоксичность, частота и степень тяжести которой в группе № 1 оказались сопоставимы с группами монотерапии T-DM1. Гепатотоксичность зарегистрирована у 38,1% (n=16) больных группы № 1 (1 степени – 26,2%, 2 степени – 7,1%, 3 степени – 4,8%), у 30,8% (n=12) больных группы № 2 (1 степени – 25,6%, 2 степени – 2,6%, 3 степени – 2,6%), у 53,5% (n=15) больных группы № 3 (1 степени – 35,7%, 2 степени – 10,7%, 3 степени – 7,1%) и у 53,0% (n=35) больных группы № 4 (1 степени – 30,3%, 2 степени – 18,2%, 3 степени – 4,5%). Гепатотоксичность 3 степени в группе № 1 (n=2) была связана с олигометастатическим поражением печени (n=1) и проведением СТЛТ на ОМТС в печени (n=1); после снижения активности трансаминаз до 2 степени и ниже терапия продолжена в дозе 3,0 мг/кг. Тромбоцитопения отмечена у 2,4% (n=1), 7,7% (n=3), 3,6% (n=1) и 7,6% (n=5) больных групп №№ 1–4 соответственно.

Специфические лучевые осложнения регистрировались только в группе № 1. Постлучевой пульмонит (9,5%, n=4: 1 степени – два случая, 2 степени – два случая) развивался при облучении очагов в легких или вблизи грудной стенки; в половине случаев изменения были только рентгенологическими, у остальных пациентов симптомы (преимущественно сухой кашель) купированы глюкокортикоидами с временной отсрочкой введения T-DM1. У одного

пациента (2,4%) через 8 мес после СТЛТ очага в головном мозге развился симптоматический радионекроз, купированный добавлением бевацизумаба к продолжающейся терапии T-DM1. Зарегистрирован один случай (2,4%) постлучевого дерматита 3 степени после облучения очага в мягких тканях грудной стенки, не потребовавший изменения режима T-DM1. Серьезных осложнений, приводивших к отмене лечения, не отмечено.

Факторы, влияющие на выживаемость без прогрессирования

В однофакторном регрессионном анализе Кокса в общей когорте больных HER2+ мРМЖ (n=175) на ВБП значимо влияли олигометастатический характер процесса (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) и отсутствие висцеральных метастазов (ОР 0,47; 95% ДИ 0,23–0,97; p=0,037) (рисунок 6).

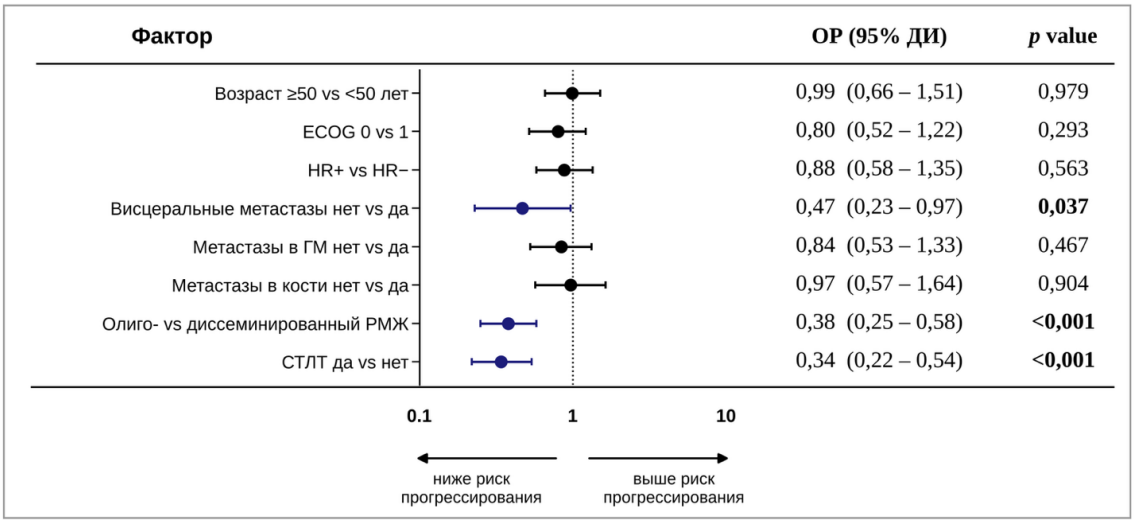


Рисунок 6 – Результаты однофакторного анализа ВБП у больных HER2+ мРМЖ

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.

В многофакторном анализе независимыми факторами благоприятного прогноза ВБП стали 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); влияние висцеральных метастазов утратило статистическую значимость (ОР 0,71; 95% ДИ 0,37–1,37; p=0,261) (рисунок 7).

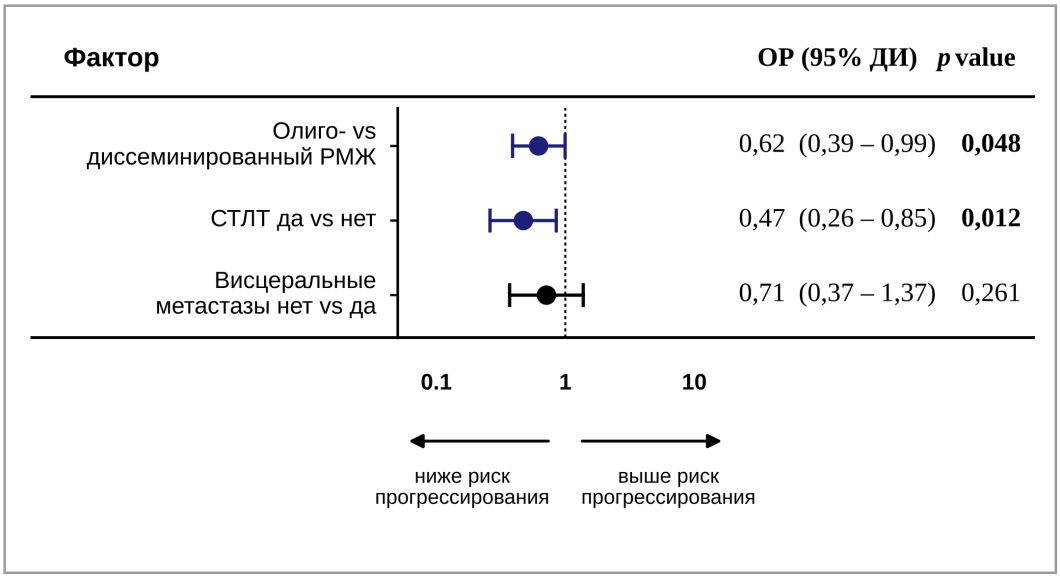


Рисунок 7 – Результаты многофакторного анализа ВБП у больных HER2+ мРМЖ

В подгруппе больных HER2+ омРМЖ (n=109) в однофакторном анализе проведение СТЛТ ассоциировалось со снижением риска прогрессирования на 53% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26–0,85; p=0,011), начало T-DM1 через 24 ч после СТЛТ – на 78% по сравнению с интервалом ≥30 сут (ОР 0,22; 95% ДИ 0,09–0,51; p<0,001), наличие одного-двух ОМТС – на 54% по сравнению с тремя-пятью очагами (ОР 0,46; 95% ДИ 0,24–0,90; p=0,020) (рисунок 8).

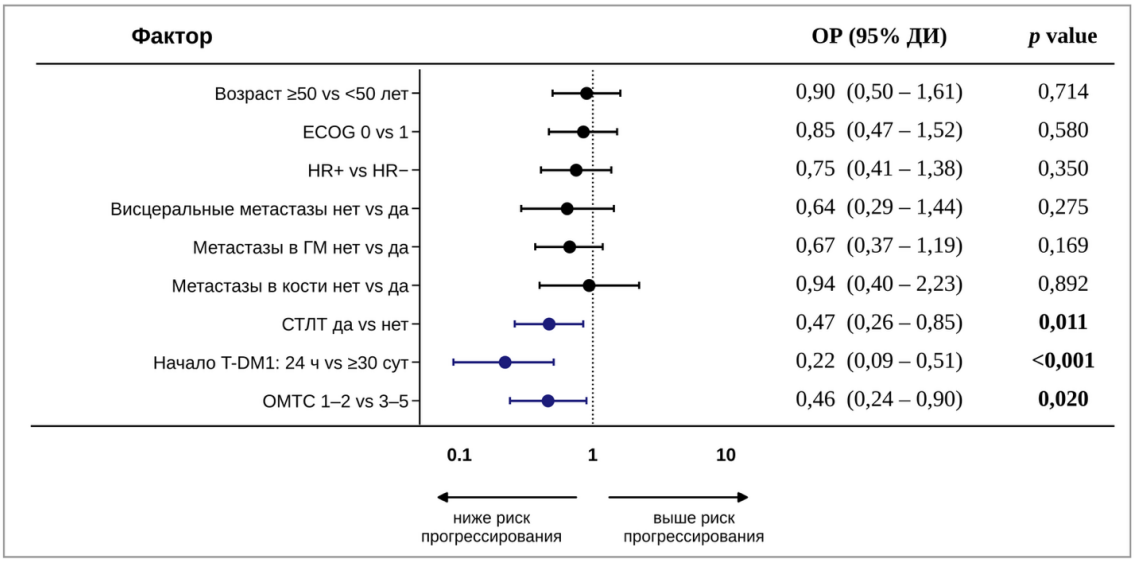


Рисунок 8 – Результаты однофакторного анализа ВБП у больных HER2+ омРМЖ

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.

В многофакторной модели все три фактора сохранили независимое прогностическое значение (рисунок 9): проведение СТЛТ снижало риск прогрессирования на 86% (ОР 0,14; 95% ДИ 0,06–0,35; p<0,001), начало T-DM1 через 24 ч – на 77% (ОР 0,23; 95% ДИ 0,10–0,54; p<0,001), наличие одного-двух ОМТС – на 65% (ОР 0,35; 95% ДИ 0,17–0,72; p=0,005). Устойчивость эффекта раннего начала T-DM1 при поправке на другие факторы указывает на то, что ее преимущество не объясняется различиями в опухолевой нагрузке между группами.

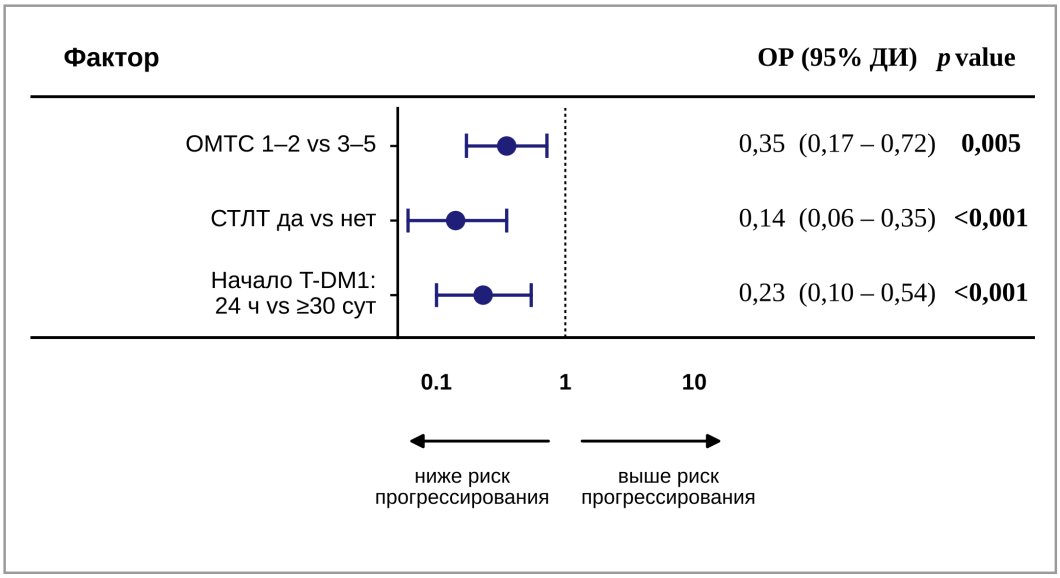


Рисунок 9 – Результаты многофакторного анализа ВБП у больных HER2+ омРМЖ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод комбинированного лечения больных HER2-позитивным олигометастатическим РМЖ во второй линии терапии иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином через 24 часа после завершения стереотаксической лучевой терапии обеспечивал контроль над заболеванием у всех больных при 100% одногодичной выживаемости без прогрессирования. Сокращение временного интервала между окончанием стереотаксической лучевой терапии и началом терапии трастузумаб эмтанзином до 1 суток против ≥30 суток сопровождалось снижением на 78% риска прогрессирования и управляемым профилем токсичности.

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

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

Таким образом, в результате проведенной научно-исследовательской работы на репрезентативном клиническом материале достигнута цель исследования и выполнены поставленные задачи, на основе полученных результатов сформулированы следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Проведение таргетной терапии трастузумаб эмтанзином через ≥30 сут 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 ч 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 ч 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 сут (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 ч (ОР 0,23; 95% ДИ 0,10-0,54; p<0,001).

5. Разработанный метод лечения иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином через 24 ч 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 ч, что позволяет достичь максимальной эффективности.

4. При инициации терапии трастузумаб эмтанзином через 24 ч 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Севостьянова Т.И. Роль локальных и системных методов контроля в лечении олигометастатического рака молочной железы с учетом биологических подтипов опухоли (обзор литературы) / Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Филатова Л.В., Брянцева Ж.В., Каспаров Б.С., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2024. – Т. 20, №3. – С. 31–43. – doi. 10.17650/1994-4098-2024-20-3-31-43.

2. Севостьянова Т.И. Когортное исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумаб эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты / Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Каспаров Б.С., Орлова Р.В., Крюкова Н.В., Долгалева М.И., Галин А.П., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. // Вопросы онкологии. – 2025. – Т.71, № S3. – С. 613–615.

3. Севостьянова Т.И. Исследование эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER-2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы. Промежуточные результаты / Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Малыгин А.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Орлова Р.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Крюкова Н.В., Павлова Е.М.,

Долгалева М.И., Зубарева Е.Ю., Галин А.П., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Гвоздарев С.И., Беляев А.М. // Вопросы онкологии. – 2025. – Т. 71, № 3. – С. 614-622. – doi. 10.37469/0507-3758-2025-71-3-OF-2347.

4. Севостьянова Т.И. Стереотаксическая лучевая терапия в комбинации с иммуноконъюгатом трастузумабом эмтанзином у больных HER2-позитивным олигометастатическим раком молочной железы: окончательные результаты исследования эффективности и безопасности / Севостьянова Т.И., Семиглазова Т.Ю., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Абдуллаева Ш.Р., Понасенко О.И., Кобышева М.С., Татарханова Ю.З., Низовцев К.А., Гаврилова А.Д., Клименко В.В., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Орлова Р.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Крюкова Н.В., Павлова Е.М., Долгалева М.И., Зубарева Е.Ю., Галин А.П., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Гвоздарев С.И., Беляев А.М. // Вопросы онкологии. – 2026. – Т. 72, № 3. – С. 662-672. – doi 10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2696.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВБП – выживаемость без прогрессирования
ДИ – доверительный интервал
ЗНО – злокачественное новообразование
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
мРМЖ – метастатический рак молочной железы
НЯ – нежелательное явление
ОМБ – олигометастатическая болезнь
омРМЖ – олигометастатический рак молочной железы
ОМТС – олигометастатический очаг
ОР – отношение рисков
РМЖ – рак молочной железы
СОД – суммарная очаговая доза
СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия
ЧОО – частота объективного ответа
CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие терминологические критерии нежелательных явлений
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – шкала оценки функционального состояния пациента
EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Европейская организация по исследованию и лечению рака

ESMO – European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии
ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology – Европейское общество лучевой терапии и онкологии
FISH – fluorescence in situ hybridization – флуоресцентная гибридизация in situ
HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа
HR – гормональные рецепторы (рецепторы эстрогена и/или прогестерона)
RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – критерии оценки ответа солидных опухолей
T-DM1 – трастузумаб эмтанзин

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность коллективу отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и лично заведующему отделением радиотерапии, заведующему научным отделением – ведущему научному сотруднику научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, доктору медицинских наук, профессору Новикову Сергею Николаевичу.