

Новые возможности терапии метастатического HER2-позитивного рака молочной железы с лептоменингеальным поражением

А.Ю. Горяинова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

С.В. Шаров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>, dr_sch@mail.ru

О.И. Кирсанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0078-1567>, igorevna-best@mail.ru

О.А. Гончарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6322-7144>, domosedka81@yandex.ru

Р.А. Мурашко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>, kkod@kkod.ru

¹ Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Молекулярный подтип рака молочной железы, ассоциированный с гиперэкспрессией HER2/neu, характеризуется более частым и ранним метастазированием в центральную нервную систему, предопределяя неблагоприятный прогноз для больных данной категории. Пациенты с вторичным поражением головного мозга опухолями любой локализации и гистологической структуры являются наиболее сложной группой больных, демонстрирующей крайне низкий уровень качества жизни, требующей особого пристального наблюдения и выработки персонального алгоритма ведения. Развитие лептоменингеального поражения вдвойне усложняет задачу специалиста в связи с тяжестью клинического течения и резистентностью к любым терапевтическим воздействиям. Появление в практике нового лекарственного препарата – конъюгата гуманизированного антитела иммуноглобулина G1 и ингибитора топоизомеразы I, производного экзатекана трастузумаба дерукстекана (T-DXd) в качестве дополнительной терапевтической опции является новой надеждой для больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), в т. ч. с поражением центральной нервной системы. В настоящей статье приведен обзор эффективности и безопасности T-DXd в регистрационных исследованиях, продемонстрирована клиническая польза терапии у пациентки с HER2-положительным (HER2+) мРМЖ с вовлечением оболочек головного мозга в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2/neu, метастазы в головной мозг, лептоменингеальное метастазирование, трастузумаб дерукстекан

Для цитирования: Горяинова АЮ, Шаров СВ, Кирсанова ОИ, Гончарова ОА, Мурашко РА. Новые возможности терапии метастатического HER2-позитивного рака молочной железы с лептоменингеальным поражением. *Медицинский совет.* 2024;18(10):46–53. <https://doi.org/10.21518/ms2024-252>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New treatment options for HER2-positive metastatic breast cancer with leptomeningeal metastases

Alla Yu. Goryainova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

Sergey V. Sharov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>, dr_sch@mail.ru

Olga I. Kirsanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0078-1567>, igorevna-best@mail.ru

Olesya A. Goncharova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6322-7144>, domosedka81@yandex.ru

Roman A. Murashko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>, kkod@kkod.ru

¹ Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The molecular subtype of breast cancer associated with overexpression of HER2/neu is characterized by more frequent and earlier metastasis to the central nervous system, predetermining an unfavorable prognosis for patients in this category. Patients with secondary brain damage by tumors of any location and histological structure are the most complex group of patients, demonstrating an extremely low level of quality of life, requiring special close monitoring and the development of a personal management algorithm. The development of leptomeningeal lesions doubly complicates the specialist's task due to the severity of the clinical course and resistance to any therapeutic interventions. The emergence in practice of a new drug - a conjugate of the humanized antibody immunoglobulin G1 and the topoisomerase I inhibitor, the exatecan derivative trastuzumab derux-tecan (T-DXd) as an additional therapeutic option is new hope for patients with metastatic breast cancer (mBC), including those with damage to the central nervous system. This article provides an overview of the effectiveness and safety of T-DXd in registration studies, demonstrating the clinical benefit of therapy in a patient with HER2-positive (HER2+) mBC with meningeal involvement in real-world clinical practice.

Keywords: breast cancer, HER2/neu, brain metastases, leptomeningeal metastasis, trastuzumab derux-tecan

For citation: Goryainova AY, Sharov SV, Kirsanova OI, Goncharova OA, Murashko RA. New treatment options for HER2-positive metastatic breast cancer with leptomeningeal metastases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-252>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается тенденция к нарастанию частоты метастатического поражения головного мозга при РМЖ, что обусловлено увеличением продолжительности жизни больных в условиях постоянного совершенствования алгоритмов лечения [1]. HER2/neu – ассоциированный молекулярный сурrogатный подтип РМЖ, характеризуется высокой частотой метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС), уступая лишь трижды негативно-му [2–4]. Примерно у 15% пациентов с РМЖ определяется HER2+–статус [5], влияющий на частоту поражения лимфатических узлов, более высокую степень злокачественности опухоли, наличие лимфососудистой инвазии и более выраженный внутрипротоковый компонент по сравнению с другими подтипами, что до появления трастузумаба значительно ухудшало результаты лечения данной категории больных¹. С внедрением трастузумаба в протоколы терапии выживаемость больных при люминальных подтипах HER2+ РМЖ выросла значительно, превосходя результаты лечения люминальных подтипов без гиперэкспрессии HER2/neu [6]. Несмотря на это, рецидивы HER2+ рака встречаются более чем в 50% случаев после радикального лечения по поводу раннего РМЖ [7], формируя обширную группу паллиативных больных, подлежащих непрерывной лекарственной терапии. Ретроспективный анализ 1 096 пациентов с рецидивами показал, что доля пациентов с ранними (до 1 года после завершения (нео-) адъювантной терапии) рецидивами или прогрессией на фоне трастузумабсодержащей адъювантной терапии составляет 6,8%. Пациенты с ранними рецидивами имели более низкую медиану общей выживаемости (ОВ): 27 мес. vs не достигнута, $p < 0,01$; более низкую частоту объективных ответов: 27,3% vs 61,9%; $p = 0,02$ [8]. При этом эффективность каждой последующей линии терапии по поводу метастатической болезни снижается при лечении очередного рецидива [9–12]. К моменту развития поражения ЦНС больные имеют резистентность к проводимой лекарственной терапии в условиях низких соматических ресурсов, в сочетании с большим объемом опухолевой массы с учетом висцерального поражения при ограниченных резервах лекарственной терапии. Сложившаяся ситуация «диктует» необходимость внедрения инноваций, сочетающих в себе высокую эффективность и при- емлемую токсичность терапии.

СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ HER2+ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К 2020 г. арсенал антиHER2-агентов для лечения распространенного РМЖ пополнился несколькими мощнейшими молекулами, демонстрирующими постепенное усиление

роли комбинированных агентов в лечении рака, в т. ч. препаратов таргетно-таргетной или конъюгатов таргетно-цитостатической направленности. Анализ нидерландского регистра SONABRE ($n = 493$), основанный на оценке данных ОВ пациентов с HER2+ мРМЖ за 2008–2012 гг. по сравнению с 2013–2017 гг., когда в клиническую практику были введены такие молекулы, как пертузумаб в дополнение к трастузумабу и трастузумаб эмтанзин (T-DM1), показал значительное улучшение результатов терапии с внедрением новых таргетных агентов. Медиана ОВ в 2013–2017 гг. по сравнению с 2008–2012 гг. выросла с 28,3 до 39,7 мес. в общей группе (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,85, 95% ДИ 0,66–1,08) [13]. Таким образом, выживаемость пациентов с HER2+ мРМЖ улучшилась после внедрения в клиническую практику пертузумаба и T-DM1, последовательная терапия которыми стала стандартом первой и второй линий терапии соответственно. Комбинация лапатиниба и капецитабина или трастузумаба, несмотря на свою клиническую и экономическую эффективность [14], не смогла превзойти по показателям ОВ T-DM1 [15], благодаря чему стала практически стандартом терапии третьей линии. В то же время в контексте возникшей перспективы повышения эффективности лечения сложилось впечатление о необходимости усиления возможностей терапии «продвинутых» линий лекарственного лечения.

Пополнение перечня лекарственных агентов произошло 23 декабря 2019 г., когда Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (англ. FDA, Food and Drug Administration) одобрило T-DXd в качестве новой опции терапии для пациентов с HER2+ мРМЖ с длительным лекарственным анамнезом, присвоив препарату статус «терапии прорыва»².

В целом создание принципиально новых терапевтических агентов, воздействующих селективно на различные молекулярные опухолевые клеточные мишени, которые не экспрессируются или экспрессируются минимально здоровой клеткой, с целью уменьшения повреждения нормальных тканей явилось новым перспективным и быстроразвивающимся направлением [16]. T-DXd (DS-8201a) был разработан по оригинальной технологии как конъюгат гуманизированного моноклонального антитела к рецептору HER2, выполняющего функцию внутриклеточной доставки цитотоксического компонента, и нового ингибитора топоизомеразы I, связанных расщепляемым лизосомальными протеазами в опухолевых клетках селективным линкером [17]. Механизм действия ингибиторов топоизомеразы I хорошо известен в современной химиотерапии своей клинической эффективностью при различных видах опухолей на примере иринотекана и основан на индукции двухцепочечных разрывов ДНК, приводящих к апоптозу опухолевой клетки [18–20]. Мезилат экзатекана – ингибитор топоизомеразы

¹ American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>.

² <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-option-patients-her2-positive-breast-cancer-who-have-progressed-available>.

I нового поколения, который был разработан специально для DS-8201a в качестве эффективного цитотоксического агента против различных моделей ксенотрансплантатов, устойчивых к иринотекану [21]. Антитело против HER2/neu в DS-8201a – гуманизированный моноклональный иммуноглобулин IgG1, имеющий ту же аминокислотную последовательность, что и трастузумаб, обеспечивающий доставку цитостатического компонента внутрь опухолевой клетки. Связывает цитотоксический компонент и антителорасщепляемый тетрапептидный линкер, имеющий стабильную связь с цитотоксическим веществом и способность селективного расщепления только в опухолевой клетке [22]. Интересным, принципиально новым свойством DS-8201a явился т. н. эффект уничтожения свидетелей, позволяющий лекарственному веществу, высвобождаясь внутри одной HER2+-клетки, обладая высокой мембранной проницаемостью, уничтожать как опухолевую клетку-мишень, так и окружающие ее опухолевые клетки [23].

Сегодня в арсенале лекарственных средств для лечения HER2+ мПМЖ появился конъюгат антитела с химиоцитотоксическим препаратом, обладающий принципиально новыми биологическими свойствами, повышающими тропность лекарственного средства к опухолевой клетке и минимизирующими воздействие на здоровые клетки непораженных тканей. Это свойство представилось крайне важным для лечения больных со сниженными соматическими резервами в результате массивной проведенной противоопухолевой терапии предшествующих линий.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ T-DXd (DS-8201A) В ИССЛЕДОВАНИЯХ

В исследовании I фазы по подбору дозы препарата T-DXd тестировался в режимах от 0,8 до 8,0 мг/кг, оптимальными для дальнейшего обсуждения были признаны дозировки 5,4 и 6,4 мг/кг; они продемонстрировали приблизительно одинаковую частоту объективных ответов (ЧОО) и отсутствие дозозимитирующей токсичности [24]. DESTINY-Breast01-исследование II фазы было начато в августе 2017 г. и предусматривало изначальное применение T-DXd в трех дозовых режимах 5,4, 6,4 и 7,4 мг/кг. По оценке соотношения риска и пользы оптимальной была признана доза 5,4 мг/кг. На момент предварительной оценки данных 1 августа 2019 г. в популяции пациентов, получавших рекомендуемую дозу 5,4 мг/кг ($n = 184$), наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести были желудочно-кишечные и гематологические: тошнота (77,7%), утомляемость (49,5%), алопеция (48,4%), рвота (45,7%), запор (35,9%), снижение количества нейтрофилов (34,8%), снижение аппетита (31,0%), анемия (29,9%) и диарея (29,3%). НЯ, представляющие особый интерес, первоначально включали интерстициальную болезнь легких (ИБЛ/пневмонит), увеличение интервала QT на электрокардиограмме, снижение фракции выброса левого желудочка. ИБЛ или пневмонит любой степени тяжести были отмечены у 15,8% пациентов. По данным анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, риск развития ИБЛ возрастал

при применении высоких доз препарата (любая степень, $p < 0,001$; степень ≥ 2 , $p = 0,007$) [25–27].

Всего в регистрационное исследование T-DXd фазы 2 DESTINY-Breast01 было включено 253 пациента женского пола в возрасте ≥ 18 лет с HER2+ мПМЖ, которые получали ранее терапию T-DM1. 184 больных получили рекомендованную дозу 5,4 мг/кг, признанную оптимальной. ЧОО, подтвержденная централизованным анализом снимков в независимом рентгенологическом отделении на основании критериев RECIST версии 1, была первичной конечной точкой исследования. Вторичными конечными точками были: частота контроля заболевания, частота клинической пользы, продолжительность ответа и выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также безопасность по оценке исследователя [27]. На наш взгляд, крайне интересной для клинициста в исследовании DESTINY-Breast01 является информация о том, что большинство больных (91,8%) имели висцеральные метастазы, 13% больных – метастатическое поражение головного мозга в анамнезе, при этом количество линий полученной ранее терапии варьировало от 2 до 27 (в среднем 6 линий терапии) [28]. Медиана продолжительности наблюдения за больными составила 11,1 мес. (от 0,7 до 19,9 мес.). ЧОО составила 60,9% (95% ДИ от 53,4 до 68,0): 6,0% – полный ответ, 54,9% – частичный ответ. У 3 пациентов (1,6%) было зарегистрировано прогрессирование заболевания, а 2 (1,1%) не подверглись обследованию по объективным причинам. Медиана длительности ответа составила 14,8 мес. (95% ДИ от 13,8 до 16,9), а медиана ВБП составила 16,4 мес. (95% ДИ от 12,7 до недостижения). Наиболее частыми НЯ 3-й степени и выше были нейтропения (у 20,7% пациентов), анемия (у 8,7%), тошнота (у 7,6%). ИБЛ по оценке независимого рентгенологического обследования была зарегистрирована у 13,6% пациентов (1-я или 2-я степень – 10,9%; 3-я или 4-я степень – 0,5%; 5-я степень – 2,2%) и явилась НЯ особого интереса [27, 28].

Эффективность и безопасность T-DXd оценивались в исследовании III фазы DESTINY-Breast03, где в группе сравнения использовался T-DM1. В исследовании принимали участие пациенты с HER2+ неоперабельным или мПМЖ, ранее уже получившие терапию трастузумабом и таксанами для лечения метастатического заболевания, а также больные с рецидивом заболевания во время проведения адъювантной терапии или в течение 6 мес. после ее завершения.

У 73,3% пациентов было зафиксировано наличие висцеральных метастазов, у 21,8% пациентов – ранее леченных и стабильных метастазов в головной мозг. Применение T-DXd обеспечивало клинически и статистически значимое увеличение ОВ, 52,6 мес по сравнению с 42,7 мес в группе T-DM1, риск смерти снижался на 27% ($OR = 0,73$). T-DXd сохраняет преимущество в отношении ВБП у пациентов, ранее получавших трастузумаб и препарат из группы таксанов [29]. Медиана ВБП при применении T-DXd была в 4 раза длительнее, чем при применении T-DM1 (28,8 мес. vs 6,8 мес.). У 78,5% пациентов наблюдался подтвержденный объективный ответ, у одного из пяти пациентов (21,1%) наблюдался полный ответ [30].

У пациентов с наличием метастазов в головной мозг терапия T-DXd обеспечивала более высокую эффективность

по сравнению с T-DM1. Медиана ВБП составила 14,1 мес. для T-DXd vs с 3,0 мес. для T-DM1. Подтвержденная ЧОО составила 67,4% для T-DXd vs с 20,5% для T-DM1. Была отмечена более низкая частота прогрессирования заболевания в группе T-DXd (32,2%) vs с T-DM1 (58,9%) [31].

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ОБОЛОЧЕК МОЗГА. ЧТО МЫ МОЖЕМ СЕГОДНЯ?

Прогрессирование мРМЖ в ЦНС с вовлечением оболочек головного мозга и проникновением опухолевых клеток в субарахноидальное пространство, или, как его часто называют, лептоменингеальное метастазирование рака, является сложной клинической проблемой, прежде всего обусловленной биологическими и патофизиологическими особенностями течения данного процесса и ответа его на противоопухолевые лекарственные средства [32]. Выживаемость пациентов с лептоменингеальным поражением обычно не превышает 4 мес. Во многом ситуация обусловлена возникновением лептоменингеальных очагов на фоне сочетанного поражения ткани головного мозга и сложностью диагностики данного процесса как самостоятельного проявления метастатической болезни [33]. Как было показано ранее, HER2+ мРМЖ, наряду с трижды негативным вариантом, является наихудшим прогностическим иммуногистохимическим суррогатным подтипом РМЖ с точки зрения развития поражения ЦНС с вовлечением оболочек головного мозга. Для этой группы больных наилучшая поддерживающая терапия зачастую является единственным вариантом лечения в связи с низкой эффективностью имеющихся в арсенале противоопухолевых препаратов [34]. Эффективность цитостатических режимов терапии при поражении головного мозга ограничена и, как правило, даже в сочетании с таргетными антиHER2-агентами не превышает 66% у больных, ранее не получавших терапию по поводу метастатической болезни, а у больных с длительным лекарственным анамнезом – 38% [35, 36]. Примечательно, что вовлечение мозговых оболочек в большинстве исследований является критерием исключения больных из анализа, в связи с чем основываться приходится на единичных клинических наблюдениях. В настоящее время ожидаются результаты порядка 30 исследований³ с обсуждением эффективности комбинаций различных иммунотерапевтических и таргетных молекул, в которых предусмотрено включение больных, имеющих солидные опухоли с лептоменингеальным поражением, в качестве отдельной аналитической подгруппы, или оценки совокупной эффективности при наличии измеряемых очагов в паренхиме головного мозга. В контексте частого метастазирования HER2+ мРМЖ в ЦНС стоит отметить, что для данной категории больных, с конкретизацией, посвящено всего 5 исследований I–II фаз с использованием активированных Т-клеток с биспецифическими антителами (BAT HER2), инновационных молекул DZD1516 + трастузумаб/капецитабин или трастузумаб эмтанзина, интратекального трастузумаба с пертузумабом в сочетании с лучевой

терапией, тукатиниба + трастузумаба + капецитабина, трастузумаба дерукстекана, включающих от 16 до 94 пациентов [37]. Тем не менее имеющиеся «скромные» данные делают перспективной тему дальнейшего изучения влияния новых лекарственных агентов на лептоменингеальное метастазирование РМЖ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНОЙ HER2+ МРМЖ С ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

В статье представлен случай успешного лечения пациентки с метастатическим поражением головного мозга с вовлечением мозговых оболочек. У больной в декабре 2017 г. выявлено злокачественное новообразование левой молочной железы отечно-инфильтративной формы с метастазами в подмышечном лимфатическом узле. По результатам цитологического исследования опухолевого узла – карцинома молочной железы, в лимфатическом узле – метастаз карциномы молочной железы. С декабря 2017 г. пациентка получила 4 курса неоадьювантной полихимиотерапии в режиме АС (доксорубицин 60 мг/м² в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед.) с положительным клиническим и рентгенологическим эффектом. 28.03.2017 г. выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. По заключению прижизненного гистологического исследования (ПГИ) (молочная железа, регионарная клетчатка с 3 уровнями лимфатических узлов) от 04.04.2017 г.: выраженный морфологический регресс опухоли – лечебный патоморфоз 3-й степени по Г.А. Лавниковой. ПГИ (молочная железа, регионарная клетчатка с 3 уровнями лимфатических узлов) показало наличие в 7 лимфатических узлах метастазов карциномы. Результаты иммуногистохимического исследования: рецепторы к эстрогенам (РЭ) – отрицательные, рецепторы к прогестерону (РП) – отрицательные, HER2/neu 3+, Ki67 – 20%. С июня по июль 2017 г. проведен курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза (СОД) – 40 Гр). В плане адьювантной терапии с августа 2017 г. проведено 12 курсов монокимиотерапии препаратом паклитаксел 80 мг/м² еженедельно на фоне таргетной терапии трастузумабом 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) с последующей таргетной терапией трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. до общей длительности 12 мес.

По данным контрольного обследования в августе 2020 г. выявлено прогрессирование опухолевого процесса – метастазы в легкие, надключичные лимфатические узлы слева. По результатам цитологического исследования надключичных лимфатических узлов слева от 24.08.2020 г. – клетки железистого рака.

Консилиумом специалистов рекомендовано проведение противоопухолевой лекарственной терапии 1-й линии в следующем режиме: доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день 1 раз в 3 нед.

По результатам компьютерной томографии (КТ) от 19.11.2020 г. (после 4 курсов терапии): положительная динамика метастазов в легких, разрешение левосторонней

³ Активные рекрутинговые и нерекрутинговые протоколы, зарегистрированные на сайте ClinicalTrials.gov, по состоянию на 28 февраля 2023 г.

шейно-надключичной и внутригрудной лимфаденопатии, уменьшение размеров таргетных очагов в легких. Эффект терапии в соответствии с критериями RECIST1.1 – частичный ответ (регрессия 43%). На фоне проводимой терапии было отмечено развитие выраженного астенического синдрома, снижающего качество жизни больной. Учитывая данные выполненного с целью оценки динамики опухолевого процесса рентгенологического обследования, нарастание токсичности в виде анорексии и астении, лечение было продолжено комбинацией препаратов «трастузумаб + пертузумаб» в поддерживающем режиме.

При очередном контрольном обследовании в августе 2021 г. по данным компьютерной томографии (КТ) выявлено прогрессирование заболевания в виде полифокального очагового поражения головного мозга с признаками метастазов. Состояние пациентки обсуждено на врачебном консилиуме: рекомендовано изменить режим лекарственной противоопухолевой терапии, а также реализовать курс паллиативной дистанционной лучевой терапии на головной мозг СОД 38 Гр.

С 20.08.2021 г. по 07.02.2022 г. проводилась терапия трастузумабом эмтанзином 3,6 мг/кг каждые 3 нед. Эффект терапии – полный ответ. Лечение завершено на фоне поэтапной редукции дозы препарата в связи с развитием и дальнейшим нарастанием нейротоксичности в виде периферической сенсорной полинейропатии и астенического синдрома.

Во время контрольного КТ-исследования в июне 2022 г. выявлено прогрессирование заболевания – реактивация очагов в головном мозге без признаков метастатического поражения в других органах.

С 30.06.2022 г. начата терапия винорелбином 60–80 мг/м² в стандартном еженедельном режиме на фоне таргетной терапии пертузумабом и трастузумабом в связи с высокой эффективностью и длительностью обеспеченного безрецидивного периода при проведении предыдущих линий терапии с использованием двойной таргетной блокады. По данным КТ-исследования от 17.08.2022 г. отмечен полный эффект терапии в виде отсутствия визуализации очагов в головном мозге. Однако в связи с развитием токсического лекарственно-индуцированного пульмонита терапия приостановлена. Проведен курс глюкокортикостероидной терапии под наблюдением пульмонолога. Явления пульмонита полностью регрессировали. Поддерживающий режим таргетной терапии с использованием пертузумаба и трастузумаба продолжен. КТ-контроль от 24.11.2022 г.: выявлено

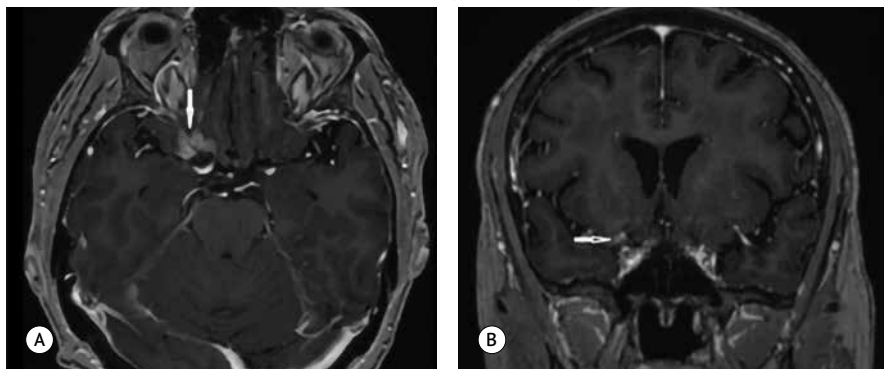
прогрессирование заболевания: отрицательная метастатическая динамика – поражение головного мозга в виде возникновения новых очагов.

С декабря 2022 г. по май 2023 г. пациентка получала лечение препаратами лапатиниб 1250 мг/сут + капецитабин 2000 мг/м²/сут в течение 14 дней каждые 3 нед. Максимальный эффект терапии – стабилизация болезни. Зарегистрированные за период лечения НЯ: ладонно-подошвенный синдром 2-й степени тяжести, диарея 3-й степени тяжести. Лечение проводилось в редуцированных дозах.

В марте и апреле 2023 г. проведено 2 сеанса стереотаксической лучевой терапии на очаги в головном мозге. Однако по данным контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 21.03.2023 г. и 10.04.2023 г. отмечена визуализация дополнительных лептоменингеальных очагов (рис. 1, 2), накопление ликвора с косвенными признаками внутричерепной гипертензии, увеличением очага в правой лобной доле с 7 x 9 до 11 x 14 мм. Подвергнуть данный очаг радиохирургическому воздействию не удалось. В апреле 2023 г. пациенткой отмечено нарастание клинической симптоматики поражения ЦНС в виде значительного ухудшения зрения, появления резких внезапных

● **Рисунок 1.** Картина магнитно-резонансной томографии от 27.05.2023 г. на старте терапии трастузумабом дерукстеканом: лептоменингеальный очаг в базисе правой лобной доли

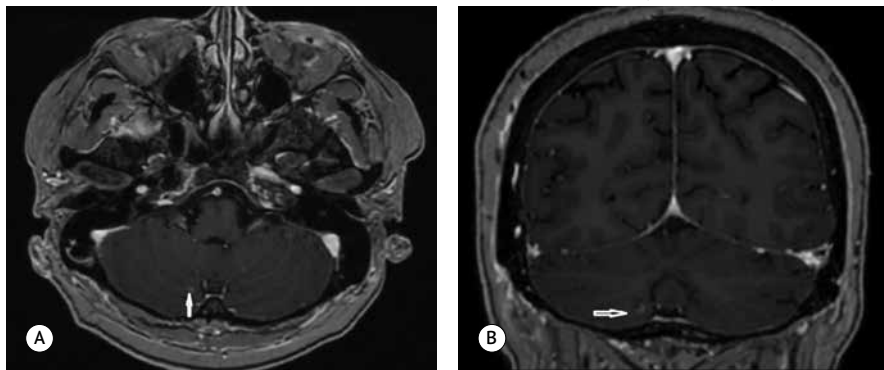
● **Figure 1.** MR image of the leptomeningeal lesion in the base of the right frontal lobe; start therapy with trastuzumab deruxtecan (27/05/2023)



A. МРТ-визуализация в горизонтальной плоскости. B. МРТ-визуализация во фронтальной плоскости.
A. MRI imaging in the horizontal plane. B. MRI imaging in the frontal plane

● **Рисунок 2.** Картина магнитно-резонансной томографии от 27.05.2023 г. на старте терапии трастузумабом дерукстеканом: оболочечное образование базальной правой гемисферы мозжечка

● **Figure 2.** MR image of the leptomeningeal formation of the basal right hemisphere of the cerebellum; start therapy with trastuzumab deruxtecan (27/05/2023)



A. МРТ-визуализация в горизонтальной плоскости. B. МРТ-визуализация во фронтальной плоскости.
A. MRI imaging in the horizontal plane. B. MRI imaging in the frontal plane

болей в правой височной и лобной областях, правом глазу, кровоизлияние в глазное яблоко справа. Консилиумом специалистов принято решение о проведении противоопухолевой лекарственной терапии препаратом трастузумаб дерукстеканом 5,4 мг/кг каждые 3 нед.

С 25.05.2023 г. начата терапия трастузумабом дерукстеканом в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 21 день на фоне сопроводительной антиметастатической терапии.

По данным КТ органов грудной, брюшной полостей и малого таза от 07.08.2023 г. признаков опухолевого поражения исследованных областей не выявлено. По данным контрольного МРТ-исследования от 25.07.2023 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения опухолевых очагов на 31% (рис. 3, 4).

В настоящее время больная продолжает терапию трастузумабом дерукстеканом в стандартном режиме на фоне сопроводительной терапии, редукции дозы не проводилось. Очередной контроль МРТ головного мозга 23.12.2023 г. отмечает продолжающееся нарастание частичного эффекта терапии с достижением в настоящее время 48% регрессии опухолевых очагов. Период наблюдения за больной на фоне терапии 5-й линии по поводу HER2+ мРМЖ с поражением

ЦНС с лептоменингеальными метастатическими очагами на момент написания статьи составил 11 мес. НЯ любой степени на фоне лечения за период наблюдения не отмечено. Примечателен полный регресс клинической симптоматики, рентгенологических косвенных признаков внутричерепной гипертензии. Пациентка демонстрирует полное восстановление зрения, социальной активности и работоспособности с сохранением высокого качества жизни.

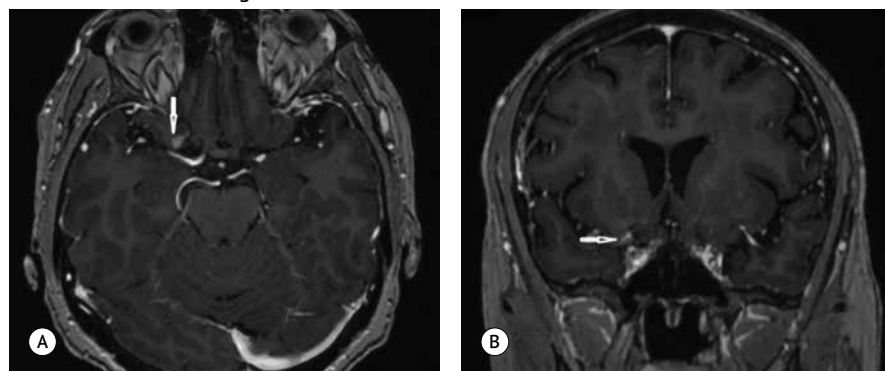
ОБСУЖДЕНИЕ

Метастазирование злокачественных опухолей является одной из важнейших проблем современной онкологии. На сегодняшний день мРМЖ рассматривается как хронический процесс с потенциальным вовлечением ЦНС, который требует достаточно длительного лечения с периодической сменой одного вида терапии на другой [1–3]. Лекарственное лечение РМЖ является ключевым составляющим элементом комплексной терапии. Лептоменингеальное поражение головного мозга относится к наименее изученным и наиболее серьезным и тяжелым осложнениям мРМЖ, часто сопровождается выраженной неврологической симптоматикой, тре-

бующей немедленного купирования, как было показано в нашем наблюдении. Несмотря на то, что рандомизированные исследования необходимы, ожидание их результатов делает бесперспективным лечение пациентов с поражением мозговых оболочек. Описание единичных клинических наблюдений успешного лечения и ретроспективных отчетов является важной опцией, формирующей гипотезу необходимости дальнейшего изучения лептоменингеального метастазирования РМЖ [37]. В контексте совершенствования терапии мРМЖ с HER2/пептид-ассоциированным молекулярным суррогатным подтипом с поражением ЦНС трастузумаб дерукстеканом является одним из наиболее прогрессивных лекарственных агентов, проявляющих самостоятельную активность в отношении лептоменингеальных очагов [33, 34]. В нашем клиническом случае терапия таргетным препаратом трастузумабом дерукстеканом привела к выраженному эффекту с быстрым регрессом неврологической симптоматики у больной с вовлечением в метастатический процесс оболочек головного мозга. При этом отмечено улучшение качества жизни пациентки и хорошая переносимость проводимой терапии. Клинический эффект, его реализация и длительность были сопоставимы с данными исследований, описанных в соответствующем

● **Рисунок 3.** Картина магнитно-резонансной томографии, демонстрирующая регрессию очагов на фоне проводимой терапии: лептоменингеальный очаг в базисе правой лобной доли

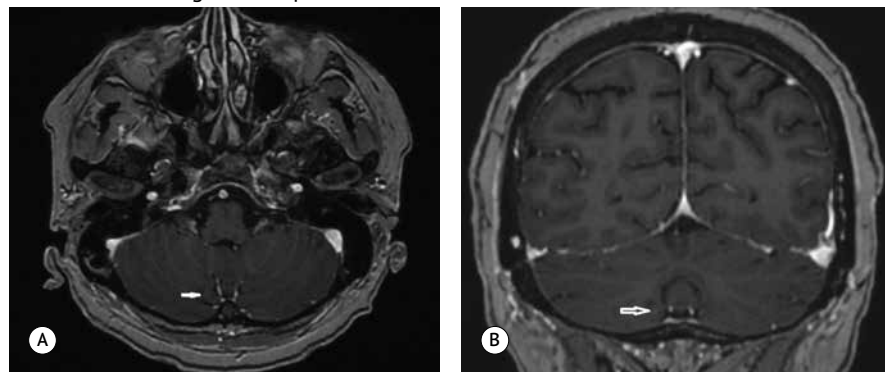
● **Figure 3.** MR image showing regression of lesions during therapy: leptomeningeal lesion in base of the right frontal lobe



A. МРТ-визуализация в горизонтальной плоскости. B. МРТ-визуализация во фронтальной плоскости.
A. MRI imaging in the horizontal plane. B. MRI imaging in the frontal plane

● **Рисунок 4.** Картина магнитно-резонансной томографии, демонстрирующая регрессию очагов на фоне проводимой терапии: оболочечное образование базальной правой гемисферы мозжечка

● **Figure 4.** MR image showing regression of lesions during therapy: leptomeningeal formation basal right hemisphere of the cerebellum



A. МРТ-визуализация в горизонтальной плоскости. B. МРТ-визуализация во фронтальной плоскости.
A. MRI imaging in the horizontal plane. B. MRI imaging in the frontal plane

разделе статьи [27, 28]. Наблюдения за безопасностью применения препарата у нашей больной удивили своим позитивным отличием от результатов анализа нежелательных явлений в исследовательских публикациях [27, 30, 31]. На примере развития представлений о терапии HER2+ мРМЖ трастузумабом дерукстеканом сегодня мы имеем возможность наблюдать принципиально новую последовательность событий, когда клиническая практика опережает данные исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительная высокоэффективная лекарственная опция для сложнейшей группы больных с поражением ЦНС и лептоменингеальным метастазированием может стать

новой надеждой на совершенствование стратегии терапии РМЖ и повышение показателей выживаемости с сохранением высокого качества жизни. Впечатляющая эффективность и скорость купирования клинической симптоматики, продемонстрированная в нашем наблюдении, в сочетании с оперативным преодолением организационных барьеров позволила получить бесценный мотивирующий опыт применения нового противоопухолевого лекарственного агента трастузумаба дерукстека. Особое значение данный кейс приобретает в контексте осознания того, что современная практическая онкология «шагает в ногу» с результатами клинических исследований.



Поступила / Received 29.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 23.04.2024

Принята в печать / Accepted 08.06.2024

Список литературы / References

- Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;113(10):2638–2645. <https://doi.org/10.1002/cncr.23930>.
- Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, Taghian AG, Lin NU, Abi-Raad RF et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(1):153–160. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2243-x>.
- Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271–3277. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>.
- Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol*. 2013;14(3):244–248. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70017-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70017-2).
- DeSantis C, Jemal A, Ward E. Disparities in breast cancer prognostic factors by race, insurance status, and education. *Cancer Causes Control*. 2010;21(9):1445–1450. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9572-z>.
- Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmoortel F, Smilde TJ et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507–514. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2711-y>.
- Tripathy D, Brufsky A, Cobleigh M, Jahanzeb M, Kaufman PA, Mason G et al. De Novo Versus Recurrent HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from the SystHERs Registry. *Oncologist*. 2020;25(2):e214–e222. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0446>.
- Chen X, Wang J, Fan Y, Luo Y, Zhang P, Li Q et al. Primary Trastuzumab Resistance After (Neo)adjuvant Trastuzumab-containing Treatment for Patients With HER2-positive Breast Cancer in Real-world Practice. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(3):191–198. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.09.003>.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
- Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924–934. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0181>.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau J et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1124–1130. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4437>.
- Ibragimova KIE, Geurts SME, Croes S, Erdkamp F, Heijns JB, Tol J et al. Survival before and after the introduction of pertuzumab and T-DM1 in HER2-positive advanced breast cancer, a study of the SONABRE Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(2):571–581. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06178-8>.
- Diaby V, Adunlin G, Ali AA, Zeichner SB, de Lima Lopes G, Kohn CG, Montero AJ. Cost-effectiveness analysis of 1st through 3rd line sequential targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(1):187–196. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3978-6>.
- Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review. *Breast Cancer Res*. 2015;17:140. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0648-2>.
- Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther*. 2018;181:126–142. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.07.013>.
- Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097–5108. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2822>.
- Ku GY, Ilson DH. Chemotherapeutic options for gastroesophageal junction tumors. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23(1):24–30. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.09.003>.
- Stintzing S. Management of colorectal cancer. *F1000Prime Rep*. 2014;6:108. <https://doi.org/10.12703/P6-108>.
- Sudo K, Yamada Y. Advancing pharmacological treatment options for advanced gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(15):2293–2305. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1080238>.
- Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(10):789–802. <https://doi.org/10.1038/nrc1977>.
- Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67(3):173–185. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744>.
- Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016;107(7):1039–1046. <https://doi.org/10.1111/cas.12966>.
- Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1512–1522. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30604-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30604-6).
- Yin O, Iwata H, Lin CC, Tamura K, Watanabe J, Wada R et al. Exposure-Response Relationships in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecan. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):986–996. <https://doi.org/10.1002/cpt.2291>.
- Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):816–826. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30097-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30097-X).
- Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K et al.; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
- Saura C, Modi S, Krop I, Park YH, Kim S, Tamura K et al. 279P – Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer

- (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S485–S486. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562>.
29. Hamilton E, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigiano G, Kim SB et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of DESTINY-Breast03. *J Clin Oncol.* 2024;42(16 Suppl):1025. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1025.
 30. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Wei-Pang, Im SA, Jacot W et al. Abstract GS2-02: GS2-02 Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated survival results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. *Cancer Res.* 2023;83(5 Suppl):GS2-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-GS2-02>.
 31. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R et al.; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143–1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>.
 32. Nguyen A, Nguyen A, Dada OT, Desai PD, Ricci JC, Godbole NB et al. Leptomeningeal Metastasis: A Review of the Pathophysiology, Diagnostic Methodology, and Therapeutic Landscape. *Curr Oncol.* 2023;30(6):5906–5931. <https://doi.org/10.3390/curroncol30060442>.
 33. Le Rhun E, Preusser M, van den Bent M, Andratschke N, Weller M. How we treat patients with leptomeningeal metastases. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl. 2):e000507. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000507>.
 34. de Bernardi A, Bachelot T, Larrouquère L. Long-term response to sequential anti-HER2 therapies including trastuzumab-deruxtecan in a patient with HER2-positive metastatic breast cancer with leptomeningeal metastases: a case report and review of the literature. *Front Oncol.* 2024;13:1210873. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1210873>.
 35. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70432-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70432-1).
 36. Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience. *Br J Cancer.* 2010;102(6):995–1002. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605586>.
 37. Wilcox JA, Li MJ, Boire AA. Leptomeningeal Metastases: New Opportunities in the Modern Era. *Neurotherapeutics.* 2022;19(6):1782–1798. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01261-4>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.А. Мурашко, А.Ю. Горяинова
 Написание текста – А.Ю. Горяинова
 Сбор и обработка материала – О.И. Кирсанова, О.А. Гончарова
 Обзор литературы – А.Ю. Горяинова
 Анализ материала – С.В. Шаров, А.Ю. Горяинова, О.И. Кирсанова
 Редактирование – Р.А. Мурашко, С.В. Шаров
 Утверждение окончательного варианта статьи – Р.А. Мурашко

Contribution of authors:

Concept of the article – Roman A. Murashko, Alla Yu. Goryainova
 Text development – Alla Yu. Goryainova
 Collection and processing of material – Olga I. Kirsanova, Olesya A. Goncharova
 Literature review – Alla Yu. Goryainova
 Material analysis – Sergey V. Sharov, Alla Yu. Goryainova, Olga I. Kirsanova
 Editing – Roman A. Murashko, Sergey V. Sharov
 Approval of the final version of the article – Roman A. Murashko

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; mashelueva@yandex.ru
Шаров Сергей Викторович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; dr_sch@mail.ru
Кирсанова Ольга Игоревна, врач-радиолог отдела лучевой диагностики, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; igorevna-best@mail.ru
Гончарова Олеся Алексеевна, заведующая дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; domosedka81@yandex.ru
Мурашко Роман Алексеевич, д.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kkod@kkod.ru

Information about the authors:

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Coordination Department of Antitumor Drug Therapy, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru
Sergey V. Sharov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Russia Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; dr_sch@mail.ru
Olga I. Kirsanova, Radiologist, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; igorevna-best@mail.ru
Olesya A. Goncharova, Medical Oncologist, Head of the Day Patient Department of Antitumor Drug Therapy, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St. Krasnodar, 350040, Russia; domosedka81@yandex.ru
Roman A. Murashko, Dr. Sci. (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kkod@kkod.ru