

Клинический случай применения трастузумаба дерукстекана в лечении HER2-позитивного рака молочной железы, резистентного к стандартной терапии

М.А. Фролова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

Е.В. Трусиева, <https://orcid.org/0009-0003-4878-9303>, tev_86@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

В настоящее время в арсенале онкологов имеются многочисленные препараты анти-HER2-направленного действия, последовательное применение которых обеспечивает длительный контроль болезни при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы. Данные препараты относятся к различным классам: monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, и antibody-drug conjugates, which feature a fundamentally new mechanism of action. In these conjugates, the cytostatic agent is linked to the monoclonal antibody via a special linker. This structure allows the monoclonal antibody (trastuzumab) to recognize targeted tumor cells (HER2-positive), bind to the HER2 receptor, and the antibody-receptor complex is then internalized into the cell. The active cytostatic agent is then released and exerts its effect directly on the tumor cell. One of the most effective conjugates to date is trastuzumab deruxtecan (T-DXd). It has been studied in numerous trials and demonstrated high objective response rates, with progression-free survival and overall survival significantly higher than with standard treatment options. This article presents a clinical case of the use of T-DXd as a sixth-line therapy in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer involving the lungs and brain, who had failed to respond to previous treatments.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, HER2-позитивный рак, коньюгаты «антитело – цитостатик», метастазы в головном мозге, трастузумаб дерукстекан

Для цитирования: Фролова МА, Трусиева ЕВ. Клинический случай применения трастузумаба дерукстекана в лечении HER2-позитивного рака молочной железы, резистентного к стандартной терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(21):67–72. <https://doi.org/10.21518/ms2025-535>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of trastuzumab deruxtecan use in treatment of patient with metastatic HER2-positive breast cancer and failure to standard therapy

Mona A. Frolova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

Elena V. Trusilova, <https://orcid.org/0009-0003-4878-9303>, tev_86@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Currently oncologists have numerous anti-HER2 drugs available, the sequential use of which ensures long-term disease control in metastatic HER2-positive breast cancer. These drugs belong to various classes, including monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, and antibody-drug conjugates, which feature a fundamentally new mechanism of action. In these conjugates, the cytostatic agent is linked to the monoclonal antibody via a special linker. This structure allows the monoclonal antibody (trastuzumab) to recognize targeted tumor cells (HER2-positive), bind to the HER2 receptor, and the antibody-receptor complex is then internalized into the cell. The active cytostatic agent is then released and exerts its effect directly on the tumor cell. One of the most effective conjugates to date is trastuzumab deruxtecan (T-DXd). It has been studied in numerous trials and demonstrated high objective response rates, with progression-free survival and overall survival significantly higher than with standard treatment options. This article presents a clinical case of the use of T-DXd as a sixth-line therapy in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer involving the lungs and brain, who had failed to respond to previous treatments,

a rare occurrence. As the disease progressed, the patient's cough and shortness of breath worsened with standard treatments, forcing her to leave work and significantly impairing her quality of life. When brain metastases were detected, she was prescribed T-DXd, and for the first time after all treatments, positive dynamics in the lung tumor process were observed, leading to a significant improvement in her well-being.

Keywords: metastatic breast cancer, HER2-positive breast cancer, antibody-drug conjugates, brain metastases, trastuzumab deruxtecan

For citation: Frolova MA, Trusilova EV. Clinical case of trastuzumab deruxtecan use in treatment of patient with metastatic HER2-positive breast cancer and failure to standard therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(21):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-535>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение HER2-позитивного подтипа рака молочной железы (РМЖ), который встречается с частотой 20–30%, претерпело существенные изменения за последние 25 лет. Открытие и внедрение в клиническую практику трастузумаба – моноклонального антитела, связывающегося с рецептором HER2 – кардинально изменило естественное течение этого прогностически неблагоприятного подтипа [1–3].

Дальнейшие успехи таргетной терапии при РМЖ связаны с появлением различных классов анти-HER2-направленных препаратов. К ним относятся моноклональное антитело пертузумаб, которое предотвращает гетеродимеризацию рецептора HER2 [4, 5], и малые молекулы – пероральные ингибиторы рецепторов семейства EGFR (лапатиниб [6], нератиниб [7], тукатиниб [8]).

Еще одним серьезным прорывом стало открытие и внедрение в клиническую практику препаратов с принципиально новым механизмом действия – конъюгатов «антитело – цитостатик». Уникальность данных препаратов заключается в том, что они представляют собой цитостатик, который соединен с моноклональным антителом специальным линкером. Моноклональное антитело распознает HER2-позитивные опухолевые клетки, соединяется с HER2-рецептором, после чего комплекс «антитело – рецептор» интернируется в клетку путем эндоцитоза, а затем активный цитостатик высвобождается и оказывает свое действие непосредственно в опухолевой клетке [9]. Такой механизм действия позволяет минимизировать токсическое воздействие на здоровые ткани. Первым таким препаратом был трастузумаб эмтанзин (T-DM1) – конъюгат трастузумаба с производным мейтанзина, цитотоксического агента, стабилизирующего микротрубочки. T-DM1 является стандартной терапией при прогрессировании на трастузумабе и таксанах и в исследовании EMILIA обеспечил медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) 9,6 мес. у этой категории больных [10].

Другим, еще более успешным конъюгатом является трастузумаб дерукстекан (T-DXd), в котором трастузумаб связан с ингибитором топоизомеразы I (производное эзатекана). Помимо различных цитостатиков, препараты имеют и ряд других отличий. Это соотношение содержания химиотерапевтического агента и антител: так, у T-DM1 на молекулу трастузумаба приходится ~3,5 молекулы

цитостатика, в то время как у T-DXd – порядка 8 молекул. Для T-DXd характерна стабильная связь с химиопрепаратором и селективное расщепление линкера именно в опухолевых клетках. Кроме того, T-DXd обладает «эффектом свидетеля»: после разрушения опухолевых клеток цитостатик за счет своей способности проникать через клеточную мембрану выходит в межклеточное пространство и попадает в соседние опухолевые клетки [11].

Эффективность T-DXd у предлеченных больных HER2-позитивным метастатическим РМЖ, которые ранее получали лечение T-DM1, изучалась в однорукавном исследовании II фазы DESTINY-Breast01 [12]. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 6 (2–27). Медиана ВБП была очень высокой – 19,4 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) – 29,1 мес.

Далее последовали исследования, изучавшие эффективность T-DXd в более ранних линиях лечения. В исследовании III фазы DESTINY-Breast02 T-DXd сравнивался с терапией по выбору врача (ТВВ) у больных, получивших ранее терапию T-DM1; медиана количества предшествующих линий терапии по поводу метастатического рака составила 2 [13]. Частота объективного ответа составила 69,7% в группе T-DXd против 29,2% в группе ТВВ, медиана ВБП – 17,8 мес. против 6,9 мес. (ОР 0,35 (0,28–0,45), $p < 0,000001$), а медиана ОВ – 39,2 мес. против 26,5 мес. (ОР 0,65 (0,50–0,86), $p < 0,0021$) соответственно.

Особого внимания заслуживают больные РМЖ с метастазами в головной мозг (МГМ) ввиду неблагоприятного течения и ограниченности эффективных опций лечения. Частота развития метастатического поражения головного мозга при HER2-позитивном подтипе РМЖ высока и может достигать 50% [14]. Алгоритм лечения данной категории больных четко не определен. Основным методом является локальное лечение, а именно лучевая терапия (облучение всего головного мозга или стереотаксическая лучевая терапия), а также нейрохирургическое вмешательство. Роль лекарственного лечения остается ограниченной в силу наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и сложности достижения терапевтических концентраций противоопухолевых препаратов в тканях мозга [15]. Однако после исчерпания возможностей локального лечения единственным доступным вариантом остается лекарственная терапия.

Недавние исследования свидетельствуют о том, что опухолевые клетки могут разрушать ГЭБ и менять его проницаемость для больших молекул [15]. Эта идея

подтверждается в исследованиях с анти-HER2-направленной терапией. Так, комбинация тукатиниба, трастузумаба и капецитабина в исследовании HER2CLIMB, включавшем предлеченных пациентов с МГМ, обеспечила медиану ВБП 7,6 мес. [8]. Еще одно исследование, KAMILA, изучало эффективность T-DM1 в подгруппе больных с активными и стабильными МГМ: медиана ВБП составила 5,5 мес., частота интракраниального объективного ответа (ИК-ОО) – 42,9% [16]. В исследовании DB01 в подгруппе больных со стабильными МГМ терапия T-DXd продемонстрировала частоту ИК-ОО 41,2%. В исследованиях II фазы DEBBRAH [17] и TUXEDO-1 [18], а также ретроспективных когортных исследованиях, изучавших эффективность T-DXd у больных с активными МГМ, частота ИК-ОО варьировала от 44% до 73,3%.

Таким образом, современные анти-HER2-направленные препараты могут демонстрировать высокую активность у пациентов с МГМ, обеспечивая длительную стабилизацию болезни даже у такой прогностически неблагоприятной категории больных.

В данной статье мы представляем клинический случай применения T-DXd у предлеченной больной HER2-позитивным РМЖ с МГМ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 1961 г. р., в июле 2023 г. самостоятельно обнаружила новообразование в правой молочной железе. Обратилась в поликлинику по месту жительства, где при маммографии (ММГ) от 07.08.2023 было выявлено утолщение кожи в верхне-наружном квадранте правой молочной железы и образование размером 44 мм, при УЗИ – лимфатический узел в правой подмышечной области размером 30×27 мм. Выполнена core-биопсия образования правой молочной железы. По данным гистологического исследования получено заключение: инвазивный неспецифицированный рак G3. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биопсийного материала показало: рецепторы эстрогенов – 0 баллов, рецепторы прогестерона – 0 баллов, HER2–3+, индекс пролиферации Ki67 – 90%.

Для определения распространенности болезни выполнено комплексное обследование. При КТ органов грудной клетки от 15.08.2023 выявлено множественное метастатическое поражение легких: в S3 правого легкого определялось солидное образование неправильной формы размером $2,0 \times 1,8$ см; аналогичные образования определялись в S4 левого легкого – $1,5 \times 1,4$ см, в S7 правого легкого – $1,7 \times 1,3$ см, в S8 правого легкого – $1,0 \times 1,0$ см.

При молекулярно-генетическом исследовании методом NGS мутации в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2* не выявлены.

Таким образом, у пациентки диагностирован HER2-позитивный нелюминальный рак правой молочной железы с метастазами в легких, cT4N2M1, стадия IV.

С 31.08.2023 по 12.10.2023 пациентке по месту жительства проведено 4 курса химиотерапии 1-й линии по схеме ddAC (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 2 нед.).

При контрольном обследовании по данным ММГ от 01.11.2023 образование в верхне-наружном квадранте справа уменьшилось на 18% (с 44 мм до 36×28 мм), при этом отмечено снижение его плотности. Аксиллярные лимфатические узлы перестали определяться. По данным КТ органов грудной клетки от 01.11.2023 метастазы в обоих легких также уменьшились в размерах (таргетные очаги – на 29%): в S3 правого легкого – с $2,0 \times 1,8$ см до 1 см, в S7 правого легкого – с $1,7 \times 1,3$ см до 1,6 см, в S4 левого легкого – с $1,5 \times 1,4$ см до $1,2 \times 1,1$ см, в S8 правого легкого – без динамики, до 1 см в диаметре.

22.11.2023 пациентке выполнена радикальная мастэктомия справа. При гистологическом исследовании послеоперационного материала в молочной железе выявлен узел размером 3,0 см, клеточность опухоли – 80%; в 10 из 18 лимфузлов обнаружены метастазы РМЖ, патоморфоз RCB III. Патоморфологическая стадия соответствовала урT2N3a.

Далее пациентке была продолжена химиотерапия. С 22.12.2023 по 06.04.2024 проведено 6 курсов химиотерапии по схеме: доцетаксел 75 мг/м², трастузумаб – нагрузочная доза 8 мг/кг, далее поддерживающая доза 6 мг/кг, пертузумаб – нагрузочная доза 840 мг, далее 420 мг.

При контрольном обследовании после 6 курсов химиотерапии по схеме ТНР, по данным КТ от 15.05.2024, отмечено увеличение размеров таргетных очагов в легких на 16%, что было расценено как стабилизация болезни. Продолжена таргетная терапия трастузумабом и пертузумабом.

Однако в связи с нарастанием слабости и усилением кашля 20.06.2024 выполнена КТ: в обоих легких метастатические узлы увеличились в размерах (таргетные – на 25%).

Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, и в связи с прогрессированием болезни ей была рекомендована химиотерапия 3-й линии по схеме: T-DM1 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед. При контрольном обследовании после 3 курсов терапии T-DM1, по данным КТ от 06.09.2024, отмечалась разнонаправленная динамика: часть очагов в легких оставалась прежних размеров, часть – уменьшилась, часть – увеличилась. Размеры таргетных очагов увеличились в рамках стабилизации на 15%, однако множественные мелкие очаги увеличились на 5–8 мм. Терапия продолжена.

В связи с нетипичным течением – отсутствием ответа на стандартные режимы анти-HER2-терапии 1-й и 2-й линии – пациентке 28.10.2024 выполнена трансторакальная биопсия узлового образования верхней доли левого легкого. При гистологическом исследовании выявлен рост опухоли в виде солидных полей и групп из атипичных, выраженно полиморфных эпителиальных клеток. При ИГХ-исследовании обнаружена диффузная, выраженная ядерная реакция GATA-3, слабая ядерная реакция p63 и слабая цитоплазматическая реакция CK5/6 в единичных опухолевых клетках, отсутствие реакции TTF1 в опухолевых клетках; рецепторы эстрогенов – 0 баллов, рецепторы прогестерона – 0 баллов, HER2–3+. Таким образом, в биоптате верхней доли левого легкого подтвержден метастаз неспецифицированного РМЖ нелюминального HER2-позитивного подтипа.

При КТ органов грудной клетки от 20.11.2024 вновь отмечен рост всех опухолевых очагов в легких (таргетные – на 35%), вновь зафиксировано прогрессирование болезни. Отмечено дальнейшее ухудшение самочувствия, пациентка вынуждена оставить работу.

С 29.11.2024 по 14.01.2025 проведены 2 курса химио-таргетной терапии 4-й линии по схеме: капецитабин 2000 мг/м²/сут в 2 приема в течение 14 дней, каждые 21 день + лапатиниб 1250 мг ежедневно. При контролльном обследовании по данным КТ от 19.01.2025 отмечено увеличение имеющихся очагов на 7%, что соответствовало стабилизации. Пациентке рекомендовано продолжить терапию по прежней схеме: капецитабин + лапатиниб. Однако при очередном обследовании по результатам КТ от 18.02.2025 наряду с дальнейшим увеличением метастазов в легких отмечено клиническое ухудшение состояния больной в виде усиления кашля. Зарегистрировано прогрессирование заболевания.

В связи с прогрессированием болезни пациентке рекомендовано проведение 5-й линии терапии по схеме: эрибулин + трастузумаб. С февраля по апрель 2025 г. пациентка получила 3 курса химио-таргетной терапии по схеме: эрибулин 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни + трастузумаб 6 мг/кг в 1-й день каждые 21 день.

08.04.2025 выполнена КТ, по результатам которой отмечена стабилизация заболевания (увеличение таргетных очагов в легких на 9%).

16.04.2025 пациентке по месту жительства, в отсутствие неврологической симптоматики, выполнена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, при которой выявлены множественные мелкие метастазы в обеих долях головного мозга.

С 19.05.2025 пациентка получает терапию 6-й линии по схеме: T-DXd 5,4 мг/кг каждые 3 нед. На момент начала терапии T-DXd рентгенологическая картина опухолевого поражения легких (КТ от 08.04.2025) выглядела следующим образом:

Справа:

- в прикорневых парамедиастинальных отделах S3 – узел 5,8 × 6,1 см, по-прежнему обтурирует и пролабирует в просвет субсегментарного бронха B3;
- в S7 нижней доли справа – узел 7,2 × 5,9 см, обтурирует B7, а также на большем протяжении стал обтурировать просвет одного из B6, обтурировать просвет ранее суженного B10 и суживать просветы B8–9;
- на этом же уровне в центральных отделах S8 – узел до 4,7 × 4,3 см.

Слева:

- в S4 – субплевральный узел с врастанием в костальную плевру, 6,0 × 4,5 см;
- в S8 нижней доли – узел 2,5 × 1,7 см.

При контролльном обследовании после 2 курсов, по результатам КТ от 10.07.2025, отмечена стабилизация болезни (уменьшение таргетных очагов на 16%). Клинически пациентка отметила улучшение самочувствия, уменьшение общей слабости, кашля. По данным МРТ головного мозга от 14.07.2025, по сравнению с исследованием от 16.04.2025, отмечается разнонаправленная динамика:

уменьшение размера одного очага в левой лобной доле с 0,8 × 0,6 см до 0,6 × 0,4 см, второй очаг размером 0,7 × 0,7 см перестал определяться, однако в области валика мозолистого тела и базальных ядер впервые описаны очаги до 0,4 см в диаметре.

Продолжена терапия T-DXd, побочных явлений не отмечено. Субъективно отмечается дальнейшее улучшение самочувствия, пациентка смогла выйти на работу. При контрольной КТ от 17.10.2025: уменьшение таргетных очагов на 14%. При МРТ головного мозга от 14.10.2025: ранее имевшиеся метастазы без изменений по размеру и количеству. Терапия T-DXd продолжается.

Таким образом, на текущий момент длительность терапии 6-й линии T-DXd у пациентки с МГМ составляет 5 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в арсенале онкологов имеются многочисленные препараты анти-HER2-направленного действия различных классов, включая коньюгаты «антитело – цитостатик». Это существенно расширяет терапевтические возможности, позволяет длительно контролировать болезнь и одновременно ставит задачу выработки оптимального алгоритма лечения.

Приведенный выше клинический случай поднимает несколько вопросов для обсуждения. Во-первых, следует отметить довольно частую ошибку при выборе тактики 1-й линии лечения у больных с *de novo* метастатическим РМЖ. В нашем случае пациентке начата терапия по схеме АС, что является этапом неoadьювантной терапии с последующим переходом на таксаны с анти-HER2-терапией. Однако такой подход не является стандартом лечения. При HER2-позитивном РМЖ терапия 1-й линии должна включать комбинацию доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба. В исследовании CLEOPATRA эта комбинация продемонстрировала медиану ВБП 18,5 мес., а медиану ОВ – 56,5 мес. [5].

После проведения 4 курсов АС пациентке выполняется хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии справа, что также является спорным вопросом. Проведение хирургического лечения у больных метастатическим раком изучалось в нескольких исследованиях, однако все они имеют ряд ограничений, а полученные результаты противоречивы. В одних исследованиях не выявлено преимуществ по выживаемости при проведении локального лечения, тогда как в других наблюдался положительный эффект, но только для больных с ER+ раком и изолированным поражением костей [19, 20]. В настоящее время считается, что хирургическое лечение может быть выполнено при ER+ или HER2+ подтипах РМЖ с целью лучшего локального контроля после выраженного длительного ответа на системную терапию (не менее 6 мес.). Кроме того, хирургическое лечение не должно мешать проведению системной терапии и обязательно сопровождается лучевой терапией по тем же принципам, что и при раннем раке. В нашем случае хирургическое лечение было проведено всего лишь после 4 курсов АС, т. е. врачи не имели возможности оценить степень контроля

заболевания при применении анти-HER2-направленной терапии. Лучевая терапия не была проведена, хотя для этого имелись показания (поражение 10 лимфатических узлов). Кроме того, выполнение хирургического вмешательства отложило проведение системного лечения на 2 мес.

Далее пациентке назначена терапия трастузумабом, пертузумабом и доцетакселом. Однако уже при первом контроле после 6 курсов отмечена отрицательная динамика опухолевого процесса в рамках стабилизации. Но в связи с субъективным ухудшением состояния через месяц при обследовании выявлено прогрессирование, и пациентке последовательно назначается терапия Т-DM1, капецитабином и лапатинибом. К сожалению, наилучший ответ – отрицательная динамика в рамках стабилизации (длительность ВБП на 2 линиях терапии составила всего 6 мес.). При этом рентгенологическое прогрессирование сопровождается клиническим ухудшением: усиливаются слабость, одышка, кашель.

Далее пациентка получает терапию эрибулином и трастузумабом. После 3 курсов вновь отмечена отрицательная динамика в рамках стабилизации. И пациентке, в отсутствие неврологической симптоматики, выполнена МРТ головного мозга, на которой выявлено множественное метастатическое поражение. Это следующий спорный вопрос, который хотелось бы обсудить. Согласно клиническим рекомендациям ABC6–7 [21], МРТ головного мозга необходимо проводить только при возникновении неврологической симптоматики. В настоящий момент неясно, насколько смена системной терапии при асимптомных метастазах и стабилизации экстракраниальной болезни может оказать положительное влияние на дальнейший прогноз. На наш взгляд, наиболее оптимальной тактикой при единичных метастазах является проведение стереотаксической лучевой терапии (при ограниченном характере поражения головного мозга) с последующим продолжением прежней системной терапии. Более сложная ситуация в плане принятия решения возникает при множественных метастазах, требующих проведения облучения всего головного мозга (ОВГМ). Однако в последнее время данная процедура считается наименее предпочтительной из-за

риска когнитивных нарушений при ожидающемся продолжительной выживаемости. Возможной альтернативой ОВГМ является лекарственная терапия, например, комбинация тукатиниба, трастузумаба и капецитабина, которая в исследовании HER2CLIMB продемонстрировала медиану ВБП у больных с МГМ (77% из них получали предшествующую локальную терапию) 7,6 мес. [8]. Однако тукатиниб пока недоступен в Российской Федерации.

Еще одной эффективной опцией в данной ситуации, как указывалось выше, является Т-DXd. В объединенном поисковом анализе данных пациентов с МГМ (n = 148), получавших лечение в исследованиях DESTINY-Breast01, 02 и 03, продемонстрирована частота ИК-ОО 45 % и медиана ВБП-ЦНС 12,3 мес. при лечебных/стабильных метастазах и 18,5 мес. при нелеченых/активных метастазах [22].

В нашем случае пациентке с асимптомными МГМ и стабилизацией в легких была начата терапия Т-DXd. Возможной альтернативой являлось продолжение терапии эрибулином и трастузумабом с наблюдением за МГМ и сменой лечения только при появлении неврологической симптоматики и/или росте метастазов. Какая из этих стратегий является наиболее оптимальной, могут показать только дальнейшие исследования. Однако с уверенностью можно сказать, что терапия Т-DXd, назначенная в 6-й линии (впервые за все линии анти-HER2-терапии!), привела к положительной динамике опухолевого процесса в легких и выраженному клиническому улучшению. В головном мозге отмечена стабилизация процесса. Также следует отметить отсутствие побочных явлений на фоне терапии Т-DXd.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность Т-DXd в качестве 6-й линии терапии у пациентки с HER2-позитивным РМЖ и метастазами в легких и головном мозге в отсутствие ответа на предшествующие линии анти-HER2-терапии.

Поступила / Received 24.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised 13.11.2025
Принята в печать / Accepted 14.11.2025



Список литературы / References

1. Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):55–62. <https://doi.org/10.5858/2010-0454-RAR.1>.
2. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
3. 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>.
4. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Boszenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*. 2009;69(24):9330–9336. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4597>.
5. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglavov V et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0).
6. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733–2743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320>.
7. Awada A, Colomer R, Inoue K, Bondarenko I, Badwe RA, Demetriou G et al. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEFERT-T Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1557–1564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0237>.
8. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>.
9. Marei HE, Cenciarelli C, Hasan A. Potential of antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):255. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02679-8>.
10. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
11. Ogitani Y, Aida T, Hagiwara 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>.
12. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
 13. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1773–1785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00725-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00725-0).
 14. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Deblé M et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* 2019;121(12):991–1000. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0619-y>.
 15. Chhichholiya Y, Ruthuparna M, Velagapudi H, Munshi A. Brain metastasis in breast cancer: focus on genes and signaling pathways involved, blood-brain barrier and treatment strategies. *Clin Transl Oncol.* 2023;25(5):1218–1241. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-03050-z>.
 16. Montemurro F, Delaloz S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIb clinical trial. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1350–1358. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.020>.
 17. Pérez-García JM, Batista MV, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, de la Haba-Rodríguez J et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: the DEBBRAH trial. *Neuro Oncol.* 2023;25(1):157–166. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac144>.
 18. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(9):1840–1847. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01935-8>.
 19. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1380–1388. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00135-7).
 20. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3141–3149. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6>.
 21. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast.* 2024;76:103756. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>.
 22. Hurvitz SA, Modi S, Li W, Park YH, Chung W, Kim SB et al. 3770 A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast (DB) -01, -02, and -03. *Ann Oncol.* 2023;34(S2):S335–S336. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.554>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Фролова

Написание текста – М.А. Фролова, Е.В. Трусилова

Сбор и обработка материала – М.А. Фролова, Е.В. Трусилова

Обзор литературы – М.А. Фролова

Анализ материала – М.А. Фролова, Е.В. Трусилова

Редактирование – М.А. Фролова

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Фролова, Е.В. Трусилова

Contribution of authors:

Concept of the article – Mona A. Frolova

Text development – Mona A. Frolova, Elena V. Trusilova

Collection and processing of material – Mona A. Frolova, Elena V. Trusilova

Literature review – Mona A. Frolova

Material analysis – Mona A. Frolova, Elena V. Trusilova

Editing – Mona A. Frolova

Approval of the final version of the article – Mona A. Frolova, Elena V. Trusilova

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:

Фролова Мона Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; drfrolova@yandex.ru

Трусилова Елена Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; tev_86@mail.ru

Information about the authors:

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; drfrolova@yandex.ru

Elena V. Trusilova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; tev_86@mail.ru