

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-35-44



Мультилинейная стратегия лечения метастатического HER2+ рака молочной железы (описание клинического случая)

А.Ф. Насретдинов¹, А.В. Пушкарев¹, О.Н. Липатов², Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин¹,
К.В. Меньшиков^{1,2}, А.А. Измайлов^{1,2}, В.А. Пушкарев^{1,2}, М.Г. Галеев¹, Р.Р. Мугинов¹,
Р.Б. Валияхмедов¹, Д.Д. Сакаева², А.В. Султанбаев¹

¹ГАЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, просп. Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Александр Валерьевич Султанбаев rkodrb@yandex.ru

Представлено описание клинического случая пациентки с распространенным HER2+ раком молочной железы, обоснована мультилинейная стратегия лечения с учетом клинической ситуации и особенностей течения заболевания, проведено обоснование выбора каждой линии анти-HER2-терапии в соответствии с рекомендациями российских и зарубежных онкологических сообществ, а также выполнено сравнение результатов лечения в рутинной практике с данными крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, последовательная анти-HER2-терапия, трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, лапатиниб

Для цитирования: Насретдинов А.Ф., Пушкарев А.В., Липатов О.Н. и др. Мультилинейная стратегия лечения метастатического HER2+ рака молочной железы (описание клинического случая). Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(1):35–44. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-35-44.

Multilineal treatment strategy of HER2-positive metastatic breast cancer (clinical case)

A.F. Nasretdinov¹, A.V. Pushkarev¹, O.N. Lipatov², N.I. Sultanbaeva¹, Sh.I. Musin¹, K.V. Menshikov^{1,2}, A.A. Izmailov^{1,2},
V.A. Pushkarev^{1,2}, M.G. Galeev¹, R.R. Muginov¹, R.B. Valiakhmedov¹, D.D. Sakaeva², A.V. Sultanbaev¹

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Healthcare of Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450000, Republic of Bashkortostan

Contacts: Aleksandr Valeryevich Sultanbaev rkodrb@yandex.ru

Description of metastatic HER2-positive breast cancer clinical case is introduced, multilineal strategy basing on clinical situation and disease features is justified, justification of the choice of anti-HER2 treatment in every line is made, in compliance with russian and foreign oncology associations guidelines, along with comparance of rutine treatment results and randomised trials data.

Key words: breast cancer, step-by-step anti-HER2 therapy, trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine, lapatinib

For citation: Nasretdinov A.F., Pushkarev A.V., Lipatov O.N. et al. Multilineal treatment strategy of HER2-positive metastatic breast cancer (clinical case). Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(1):35–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-1-35-44.

Рак молочной железы (PMЖ) — заболевание, весьма гетерогенное по биологическому строению (наличию или отсутствию экспрессии рецепторов на поверхности опухолевых клеток), ассоциации с носительством патогенных мутаций, особенностям течения и прогнозу [1, 2]. В структуре онкологической заболеваемости и смертности PMЖ в России занимает лидирующие позиции; с 2009 по 2019 г. отмечен рост распространенности заболевания (с 341,5 до 489,6 случая на 100 тыс. населения соответственно), что непосредственно связано с увеличением доли активно выявленного PMЖ (с 25 до 41 % соответственно). На фоне увеличения заболеваемости и распространенности PMЖ за последние 10 лет отмечается снижение однолетней летальности с 9,5 до 5,5 %, что в первую очередь отражает успехи в лечении метастатических стадий заболевания [3].

Молекулярно-генетический подтип опухоли — важнейший фактор, определяющий выбор лечебной стратегии как при ранних, так и при распространенных стадиях PMЖ [4]. Наличие гиперэкспрессии рецептора HER2/амплификации гена *HER2* является уникальным биологическим феноменом, который ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания, быстрым прогрессированием опухолевого процесса и резистентностью к стандартным цитостатическим режимам. Благодаря появлению эффективных препаратов для анти-HER2-терапии данный вариант заболевания лечится наиболее успешно даже в случае распространенных стадий [5, 6]. Больным с HER2+ метастатическим PMЖ показано назначение мультилинейной анти-HER2-терапии в сочетании с химио- или гормонотерапией [6]. Согласно данным клинических исследований, последовательное назначение трастузумаба или комбинации трастузумаба с пертузумабом, трастузумаба эмтанзина и комбинаций с лапатинибом при HER2+ распространенном PMЖ обеспечивает длительный контроль над заболеванием и позволяет увеличить как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость пациенток [7–12].

Целью нашей работы является оценка эффективности последовательного назначения анти-HER2-терапии в реальной клинической практике.

Клинический пример

Пациентка 47 лет направлена на консультацию к онкологу в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан после планового осмотра у гинеколога в связи с выявленным новообразованием в левой молочной железе. Пациентке назначен комплекс обследований для определения распространенности опухолевого процесса и морфологической верификации диагноза.

По данным комплексного обследования диагностирован рак левой молочной железы с T4N2M0, стадия IIIB,

по данным гистологического и иммуногистохимического исследования — инфильтративный протоковый рак G₃, ER 0, PR 0, HER2— 3+, Ki-67 25 %.

После консультации терапевта были выявлены сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, стадия III, риск 3; хронический холецистит вне обострения. Перечисленные патологии были скомпенсированы и не требовали активных лечебных мероприятий.

С учетом стадии заболевания и морфологического подтипа опухоли решением консилиума в соответствии с рекомендациями [6] определена следующая тактика лечения: неоадьювантная химиотерапия по схеме: 4 цикла AC → 4 цикла D + трастузумаб с последующей оценкой ответа и радикальной мастэктомией по Маддену слева; в адьювантном режиме запланированы продолжение анти-HER2-терапии трастузумабом до 18 введений и лучевая терапия.

В соответствии с запланированным алгоритмом с июля 2015 г. до декабря 2015 г. пациентке проведена неоадьювантная химиотерапия по схеме: 4 курса в режиме AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 21 день), далее 4 курса в режиме DH (доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день). После завершения курсов неоадьювантной полихимиотерапии при контрольном обследовании отмечена положительная динамика, и пациентке в декабре 2015 г. выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. Гистологическое исследование послеоперационного материала: в остаточной опухоли — инфильтративный протоковый рак, метастазы в 4 из 14 выделенных аксиллярных лимфатических узлов, лечебный патоморфоз III степени по Лавниковой [13]. Иммуногистохимическое исследование остаточной опухоли: нелиминальный HER2+ подтип, Ki-67 10 %. В адьювантном режиме с января по декабрь 2016 г. проведена анти-HER2-терапия трастузумабом в дозе 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг). С февраля по март 2016 г. на грудную стенку и пути лимфооттока проведена дистанционная лучевая терапия.

В течение 18 мес, с января 2017 г. по июнь 2018 г., пациентка после завершения терапии трастузумабом находилась на динамическом наблюдении. Спустя 3 года после манифестации заболевания у пациентки появились новообразования в области послеоперационного рубца, боли в позвоночнике. Пациентке проведено обследование, при котором по данным совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) от 03.07.2018 были выявлены метаболически активные очаги уплотнения в коже и подкожной клетчатке послеоперационной области, активные метастазы в печени, метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, метастазы в сегмент L2 позвоночника. По данным ПЭТ-КТ в коже и подкожной клетчатке послеоперационной области определяются уплотнения,

$SUV_{max} = 2,3$. Справа аксиллярный лимфатический узел размерами 17×13 мм, $SUV_{max} = 8,5$. В печени метастатический очаг размерами 60×50 мм, $SUV_{max} = 11,2$. В воротах печени метастатические очаги размерами 28×18 мм, $SUV_{max} = 7,8$. Забрюшинные метастатические очаги размерами 12×10 мм, $SUV_{max} = 4,9$. Метастатический очаг в L2 поясничном позвонке, $SUV_{max} = 5,4$.

С целью определения тактики лечения выполнена биопсия метастатических очагов из области послеоперационного рубца для исключения гетерогенности опухолевого процесса [14, 15]. По данным гистологического исследования от 20.06.2018 подтвержден рецидив РМЖ, нелиминальный HER2+ подтип: ER 0, PR 0, HER2– 3+, Ki-67 30 %.

В качестве приоритетной 1-й линии терапии HER2+ метастатического РМЖ ведущие зарубежные и российские ассоциации онкологов рекомендуют комбинацию таксанов с трастузумабом и пертузумабом, которая обеспечивает максимальный выигрыш как в выживаемости без прогрессирования, так и в общей выживаемости по сравнению с терапией доцетакселом и трастузумабом. В соответствии с клиническими рекомендациями в период с июля 2018 г. по декабрь 2018 г. пациентке проведено 8 курсов полихимиотерапии в режиме DTP (доцетаксел 75 мг/м^2 + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) с интервалом 1 раз в 3 нед). С января 2019 г. по июль 2019 г. пациентке проводилась терапия с двойной анти-HER2-блокадой по схеме: трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг с интервалом 1 раз в 3 нед. С учетом наличия костных метастазов назначен ингибитор остеолитической активности золедроновая кислота по 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней с июля 2018 г. по июнь 2020 г., а с сентября 2020 г. препарат назначен в поддерживающем режиме – 1 раз в 3 мес. На фоне проводимой терапии какие-либо клинически значимые нежелательные явления, требующие редуцирования дозы препаратов или отмены терапии, не отмечены.

На фоне проводимой терапии по данным ПЭТ-КТ от 19.02.2019 в сравнении с данными от 03.07.2018 определяется уменьшение уровня метаболической активности очагов в печени и регресс всех остальных ранее выявленных гиперметаболических очагов. В печени определяются очаги с повышенной метаболической активностью с $SUV_{max} = 4,8$ (ранее до $11,2$), размерами до 27 мм (ранее до 60 мм). По результатам лечения констатируется положительная динамика. На фоне двойной анти-HER2-блокады в июле 2019 г. констатируется прогрессирование заболевания – отрицательная динамика.

По данным ПЭТ-КТ от 26.07.2019 в сравнении с ПЭТ-КТ от 19.02.2019 отмечено увеличение размеров и метаболической активности метастатических очагов в печени и в лимфатических узлах ворот печени, определяются новые метастатические очаги в брыжейке тонкой кишки и в легких, выявлен новый метастатический

очаг в III ребре слева. Послеоперационная область без очагов гиперфиксации. В верхушке левого легкого определяются новые очаги размерами до 15 мм , $SUV_{max} = 5,6$; в S3 сегменте правого легкого – новый очаг размером 10 мм , $SUV_{max} = 4,5$; в S8 сегменте печени – очаг размерами $79 \times 46 \text{ мм}$, $SUV_{max} = 13,6$ (ранее $16–27 \text{ мм}$, $SUV_{max} = 4,8$); в S7 сегменте печени – очаг размерами $36 \times 30 \text{ мм}$, $SUV_{max} = 10,4$; в воротах печени – очаг размерами до 15 мм , $SUV_{max} = 4,5$. Верхние брыжеечные лимфатические узлы размерами до 17 мм , $SUV_{max} = 7,1$. В средней трети III ребра слева определяется очаг с метаболической активностью с $SUV_{max} = 2,2$.

Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов на фоне терапии представлена в табл. 1.

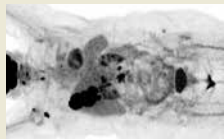
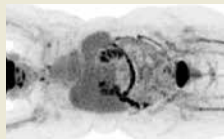
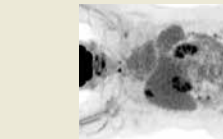
После длительного контроля над опухолью, через 12 мес в связи с прогрессированием заболевания пациентка направлена на врачебный консилиум для определения тактики лечения. В качестве стандарта терапии 2-й линии при HER2+ метастатическом РМЖ ведущие онкологические сообщества рекомендуют трастузумаб эмтанзин до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Пациентке с июля 2019 г. по 6 марта 2020 г. проведено 11 курсов 2-й линии противоопухолевой лекарственной терапии трастузумабом эмтанзином в дозе $3,6 \text{ мг/кг}$ 1 раз в 3 нед. С учетом наличия костных метастазов терапия ингибитором остеолитической активности продолжалась: золедроновая кислота по 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней. На фоне проводимой терапии какие-либо клинически значимые нежелательные явления, требующие редуцирования дозы препаратов или отмены терапии, не отмечены.

По данным ПЭТ-КТ от 18.12.2019 в сравнении с ПЭТ-КТ от 26.07.2019 отмечена положительная динамика – уменьшение уровня метаболической активности очагов в печени и легких. В сегментах S1/2 левого легкого определяются очаги размерами до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата. В печени определяются очаги размерами до 15 мм с фоновой активностью.

Тем не менее на фоне проводимой терапии у больной в марте 2020 г. диагностировано увеличение размеров и метаболической активности очагов по ходу рубца, появился новый аксиллярный очаг справа. Очаги в легких и в печени – без динамики. По данным ПЭТ-КТ от 23.03.2020 в сравнении с ПЭТ-КТ от 18.12.2019 отмечена отрицательная динамика: в коже и подкожной клетчатке послеоперационной области определяются очаги размерами до 15 мм , $SUV_{max} = 5,63$; в сегментах S1/2 левого легкого – очаги размерами до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата; аксиллярный лимфатический узел справа размерами до 18 мм , $SUV_{max} = 4,9$ (ранее не определялся); в печени – очаги размерами до 15 мм , $SUV_{max} = 4,0$.

С целью определения биологического подтипа опухоли была выполнена биопсия метастатических очагов

Таблица 1. Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов с июля 2018 г. по июль 2019 г.
Table 1. Dynamics of changes in the size and metabolic activity of metastatic lesions between July 2018 and July 2019

		Локализация Location						
Дата Date	Данные ПЭТ-КТ на фронтальном срезе PET/CT, frontal view	Кожа и подкожная клетчатка послеоперационной области Skin and subcutaneous tissue in the postoperative area	Справа аксиллярный лимфатический узел Right axillary lymph node	Легкие Lungs	Печень Liver	Воротка печени Portal fissure	Брюшина и забрюшинная область Peritoneum and retroperitoneal area	Кости Bones
03.07.2018		Диффузные уплотнения, SUV _{max} = 2,3 Diffuse lesions; SUV _{max} = 2.3	Очаги размерами 17 × 13 мм, SUV _{max} = 8,5 Lesions 17 × 13 mm; SUV _{max} = 8.5	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Очаги размерами 60 × 50 мм, SUV _{max} = 11,2 Lesions 60 × 50 mm; SUV _{max} = 11.2	Очаги размерами 28 × 18 мм, SUV _{max} = 7,8 Lesions 28 × 18 mm; SUV _{max} = 7.8	Забрюшинные очаги размерами 12 × 10 мм, SUV _{max} = 4,9 Retroperitoneal lesions 12 × 10 mm; SUV _{max} = 4.9	Очаг в позвонке L2, SUV _{max} = 5,4 Lesion in the L2 vertebra; SUV _{max} = 5.4
19.02.2019		Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	В S8 очаги размерами 27 × 16 мм, SUV _{max} = 4,8. В S7 очаги размерами 10 × 20 мм, SUV _{max} = 3,2 Lesions 27 × 16 mm in S8; SUV _{max} = 4.8. Lesions 10 × 20 mm in S7; SUV _{max} = 3.2	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Очаг склероза в L2 позвонке Sclerosis in the L2 vertebra
26.07.2019		Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	Без очагов гиперфиксации No areas of hyperfixation	В S1/2 левого легкого очаги до 15 мм, SUV _{max} = 4,5 Lesions up to 15 mm in the S1/2 segments of the left lung; SUV _{max} = 5.6. Lesions up to 10 mm in the S3 segment of the right lung; SUV _{max} = 4.5	В S8 очаги размерами 79 × 46 мм, SUV _{max} = 13,6. В S7 очаги размерами 36 × 30 мм, SUV _{max} = 10,4 Lesions 79 × 46 mm in S8; SUV _{max} = 13.6. Lesions 36 × 30 mm in S7; SUV _{max} = 10.4	Очаги размерами до 15 мм, SUV _{max} = 4,5 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 4.5	Верхние брыжеечные лимфатические узлы размерами до 17 мм, SUV _{max} = 7,1 Superior mesenteric lymph nodes up to 17 mm; SUV _{max} = 7.1	В средней трети III ребра очаг с SUV _{max} = 2,2 Lesion in the middle third of the third rib; SUV _{max} = 2.2

Примечание. ПЭТ-КТ — совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография.
 Note. PET/CT — positron emission tomography—computed tomography.

из области послеоперационного рубца. По данным гистологического исследования от 24.03.2020 подтвержден метастаз РМЖ, нелюминальный HER2+ подтип, Ki-67 35 %.

Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов на фоне терапии с июля 2019 г. по март 2020 г. представлена в табл. 2.

В табл. 2 наглядно представлены изменения метастатических очагов на фоне терапии трастузумабом эмтанзином, где после положительной динамики на 10-м месяце терапии отмечается прогрессирование заболевания.

В качестве 3-й линии терапии HER2+ метастатического РМЖ ведущими ассоциациями онкологов рекомендуется анти-HER2-терапия трастузумабом со сменной цитостатикой либо режимы с лапатинибом. С учетом прогрессирования заболевания на фоне 2-й линии пациентке была назначена 3-я линия терапии — двойная «вертикальная» анти-HER2-блокада: лапатиниб + трастузумаб. С марта 2020 г. по февраль 2021 г. проведено 15 курсов 3-й линии противоопухолевой лекарственной терапии по схеме: лапатиниб 1000 мг ежедневно + трастузумаб 4 мг/кг (1-я неделя), далее 2 мг/кг 1 раз в неделю. С сентября 2020 г. по настоящее время золедроновая кислота назначена в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 3 мес. Лечение планируется продолжать до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. На фоне терапии лапатинибом в комбинации с трастузумабом какие-либо клинически значимые нежелательные явления не отмечены. Качество жизни пациентки оценивается как удовлетворительное, пациентка ведет активный образ жизни.

На фоне проводимой терапии по данным ПЭТ-КТ от 21.07.2020 в сравнении с ПЭТ-КТ от 23.03.2020 отмечена положительная динамика: уменьшение размеров и метаболической активности очагов по ходу рубца; уменьшение размеров и метаболической активности аксиллярного очага справа; очаги в легких и в печени — без динамики. Очаги в коже и подкожной клетчатке размерами до 6 мм, $SUV_{max} = 0,5$ (ранее 15 мм, $SUV_{max} = 5,63$). В сегментах S1/2 левого легкого очаг размерами до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата. Аксиллярный лимфатический узел справа размерами до 7 мм, $SUV_{max} = 1,0$ (ранее до 18 мм, $SUV_{max} = 4,9$). В печени очаги размерами до 15 мм с фоновой активностью.

По данным контрольной ПЭТ-КТ от 17.12.2020 констатирована стабилизация заболевания: мелкие внутрикожные очаги по ходу рубцовых изменений с фоновой метаболической активностью; очаг остеосклероза в поясничном позвонке L2 без активности фтордезоксиглюкозы.

Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов на фоне терапии с марта 2020 г. по декабрь 2020 г. представлена в табл. 3.

Из данных, приведенных в табл. 3, следует, что у пациентки на фоне терапии лапатинибом с трастузумабом

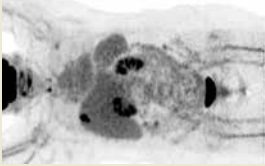
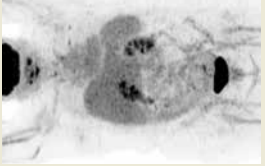
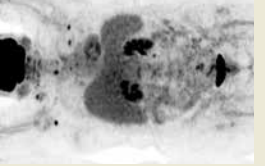
отмечается полная резорбция метастатических очагов, а отсутствие клинически значимых побочных эффектов в данном случае позволяет продолжать терапию до прогрессирования заболевания или до непереносимой токсичности.

В табл. 4 наглядно представлена динамика изменения размеров и метаболической активности метастатических очагов на сагиттальном срезе ПЭТ-КТ, проведенной на фоне разных линий анти-HER2-терапии. Полученный результат указывает на возможность длительного контроля над опухолью при последовательной анти-HER2-терапии.

Данные крупных рандомизированных исследований позволили онкологическим сообществам расставить уверенные приоритеты не только для лечения раннего HER2+ РМЖ, но и для 1-й, 2-й и последующих линий терапии распространенных стадий с учетом доказанного выигрыша в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [16, 17]. По данным исследования III фазы CLEOPATRA, включавшего пациенток с метастатическим HER2+ РМЖ, медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,7 мес против 12,4 мес (отношение рисков (ОР) 0,69; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,81) в пользу комбинации доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб по сравнению с терапией доцетакселом и трастузумабом, при этом 3-летняя выживаемость в группе с пертузумабом составила 65,8 %, а риск смерти снизился на 34 % [7]. Исследование эффективности трастузумаба эмтанзина у пациенток, предлеченных таксанами и трастузумабом, показало увеличение медианы общей выживаемости до 30,9 мес по сравнению с 25,1 мес на фоне терапии лапатинибом с капецитабином (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,55–0,85; $p < 0,001$), а медианы выживаемости без прогрессирования — до 9,6 мес против 6,4 мес соответственно (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,55–0,77; $p < 0,001$) [18]. Результаты исследования EGF104900 демонстрируют убедительное преимущество двойной таргетной блокады трастузумабом и лапатинибом по сравнению с монотерапией у пациенток с распространенным трастузумаб-рефрактерным РМЖ: медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированного лечения составила 12 нед против 8,1 нед в монорежиме (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,98; $p = 0,027$) [19].

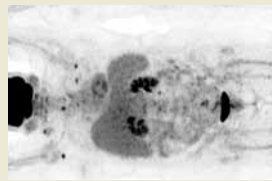
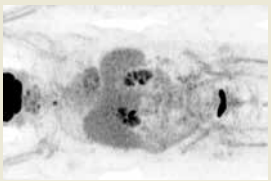
В нашем клиническом случае последовательная смена анти-HER2-терапии и проведение лечения в соответствии с клиническими рекомендациями позволили обеспечить контроль над заболеванием более чем на 30 мес. Режим доцетаксел + двойная HER2-блокада (трастузумаб + пертузумаб) в качестве 1-й линии терапии привел у нашей пациентки к длительной ремиссии опухолевого процесса (12 мес); назначение во 2-й линии трастузумаба эмтанзина после прогрессирования на фоне трастузумаба, пертузумаба и доцетаксела позволило достичь безрецидивного периода

Таблица 2. Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов с июля 2019 г. по март 2020 г.
Table 2. Dynamics of changes in the size and metabolic activity of metastatic lesions between July 2019 and March 2020

		Локализация Location						
Дата Data	Данные ПЭТ-КТ на фронтальном срезе PET/CT, frontal view	Кожа и подкожная клетчатка послеоперационной области Skin and subcutaneous tissue in the postoperative area	Справа аксиллярный лимфатический узел Right axillary lymph node	Легкие Lungs	Печень Liver	Ворота печени Portal fissure	Брюшина и забрюшинная область Peritoneum and retroperitoneal area	Кости Bones
26.07.2019		Не определяются No lesions	Не определяются No lesions	В S1/2 левого легкого очаг размером 15 мм, SUV _{max} = 5,6. В S3 правого легкого очаг размером до 10 мм, SUV _{max} = 4,5 Lesion up to 15 mm in the S1/2 segments of the left lung; SUV _{max} = 5,6. Lesions up to 10 mm in the S3 segment of the right lung; SUV _{max} = 4,5	В S8 очаг размером 9 × 46 мм, SUV _{max} = 3,6. В S7 печеночный очаг размером 36 × 30 мм, SUV _{max} = 10,4 Lesions 9 × 46 mm in S8; SUV _{max} = 3,6. Lesions 36 × 30 mm; SUV _{max} = 10,4	Очаги размером до 15 мм, SUV _{max} = 4,5 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 4,5	Верхние брыжеечные лимфатические узлы размером до 17 мм, SUV _{max} = 7,1 Superior mesenteric lymph nodes up to 17 mm, SUV _{max} = 7,1	В средней трети III ребра очаг SUV _{max} = 2,2 Lesion in the middle third of the third rib; SUV _{max} = 2,2
18.12.2019		Не определяются No lesions	Не определяются No lesions	В S1/2 левого легкого узел размером до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата Lesion up to 5 mm without contrast agent accumulation in the S1/2 segments of the left lung	Очаги размером до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity	Очаги до 15 мм, SUV _{max} = 4,0 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 4,0	Не определяются No lesions	Не определяются No lesions
23.03.2020		Очаги размерами до 15 мм, SUV _{max} = 5,63 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 5,63	Очаги размерами 18 мм, SUV _{max} = 4,9 Lesions 18 mm; SUV _{max} = 4,9	В S1/2 левого легкого узел до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата Lesion up to 5 mm without contrast agent accumulation in the S1/2 segments of the left lung	Очаги до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity	Очаги до 15 мм, SUV _{max} = 4,0 Lesions up to 15 mm; SUV _{max} = 4,0	Не определяются No lesions	Не определяются No lesions

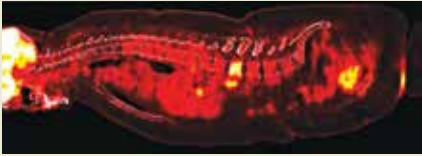
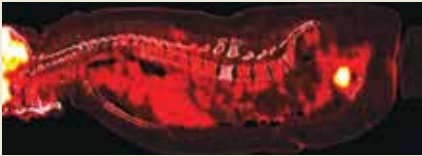





Примечание. ПЭТ-КТ — совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография.
Note. PET/CT—positron emission tomography—computed tomography.

Таблица 3. Динамика изменения размера и метаболической активности метастатических очагов с марта 2020 г. по декабрь 2020 г.
Table 3. Dynamics of changes in the size and metabolic activity of metastatic lesions between March 2020 and December 2020

Локализация Location	
Дата Date	Данные ПЭТ-КТ на фронтальном срезе PET/CT, frontal view
23.03.2020	 <p>Кожа и подкожная клетчатка послеоперационной области Skin and subcutaneous tissue in the postoperative area</p> <p>Очаги размерами до 15 мм, $SUV_{max} = 5,63$ Lesions 15 mm; $SUV_{max} = 5.63$</p> <p>Справа аксиллярный лимфатический узел Right axillary lymph node</p> <p>Очаги размерами 18 мм, $SUV_{max} = 4,9$ Lesions 18 mm; $SUV_{max} = 4.9$</p> <p>Легкие Lungs</p> <p>В S1/2 левого легкого узел размером до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата Lesion up to 5 mm without contrast agent accumulation in the S1/2 segments of the left lung</p> <p>Печень Liver</p> <p>Очаги размером до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity</p> <p>Ворота печени Portal fissure</p> <p>Не определяются No lesions</p> <p>Брюшина и забрюшинная область Peritoneum and retroperitoneal area</p> <p>Не определяются No lesions</p>
21.07.2020	 <p>Очаги размерами до 6 мм, $SUV_{max} = 0,5$ Lesions up to 6 mm; $SUV_{max} = 0.5$</p> <p>Очаги размерами 7 мм, $SUV_{max} = 1,0$ Lesions 7 mm; $SUV_{max} = 1.0$</p> <p>В S1/2 левого легкого узел размером до 5 мм без фиксации радиофармпрепарата Lesion up to 5 mm without contrast agent accumulation in the S1/2 segments of the left lung</p> <p>Печень Liver</p> <p>Очаги размером до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity</p> <p>Ворота печени Portal fissure</p> <p>Не определяются No lesions</p> <p>Брюшина и забрюшинная область Peritoneum and retroperitoneal area</p> <p>Не определяются No lesions</p>
17.12.2020	 <p>Фоновая метаболическая активность Background metabolic activity</p> <p>Не определяются No lesions</p> <p>Очаги размерами до 15 мм с фоновой активностью Lesions up to 15 mm with background activity</p> <p>Ворота печени Portal fissure</p> <p>Не определяются No lesions</p> <p>Брюшина и забрюшинная область Peritoneum and retroperitoneal area</p> <p>Не определяются No lesions</p>

Примечание. ПЭТ-КТ – совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография.
Note. PET/CT – positron emission tomography—computed tomography.

Таблица 4. Динамика изменения размеров и метаболической активности метастатических очагов на сагиттальном срезе ПЭТ-КТ с июля 2018 г. по декабрь 2020 г.
Table 4. Dynamics of changes in the size and metabolic activity of metastatic lesions (sagittal PET/CT) between July 2018 and December 2020

03.07.2018	19.02.2019	26.07.2019	18.12.2019	23.03.2020	21.07.2020	17.12.2020
						
<p>Июль–декабрь 2018 г. – 8 курсов полихимиотерапии в режиме ДТР. Январь–июль 2019 г. – 8 курсов в режиме пертузумаб + трастузумаб July–December 2018: 8 courses of DTP polychemotherapy. January–July 2019: 8 courses of pertuzumab + trastuzumab mode</p>						
<p>Июль 2019 г. – март 2020 г. – 11 курсов трастузумаба эмганзина July 2019 – March 2020: 11 courses of trastuzumab emtansine</p>						
<p>С марта 2020 г. 15 курсов в режиме лапатиниб + трастузумаб, пациентка лечение продолжает Since March 2020: 15 courses in the lapatinib + trastuzumab; the patient is still on treatment</p>						

Примечание. ПЭТ-КТ – совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография.
 Note. PET/CT – positron emission tomography – computed tomography.

еще на 8 мес. Назначение в 3-й линии комбинации лапатиниб + трастузумаб привело к полной резорбции метастатических очагов к 10-му месяцу терапии. Следует отметить, что все линии лечения пациентка пе-

ренесла удовлетворительно, коррекции дозы не требовалось, на протяжении всего лечения пациентка сохраняла высокое качество жизни и была социально активна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пушкарев А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарев В.А. и др. Спектр и частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* и *RAD50* у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан. Казанский медицинский журнал 2020;101(5):691–7. [Pushkarev A.V., Sultanbaeva N.I., Pushkarev V.A. et al. Spectrum and frequency of mutations in the genes *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, and *RAD50* among patients with breast cancer in the Republic of Bashkortostan. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2020;101(5):691–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-691.
2. Sultanbaev A., Minniakhmetov I., Sultanbaeva N. et al. 25P Identification of gene mutations in patients with breast cancer in a region located in the southeast of the European part of Russia. Ann Oncol 2020;31:S1250. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.045.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shchakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
4. Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И. и др. Уровень опухолеинфильтрирующих лимфоцитов и PD-статус как возможные прогностические маркеры выживаемости и эффективности терапии при трижды негативном раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):65–70. [Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I. et al. Level of tumor-infiltrating lymphocytes and PD status as potential prognostic markers of survival and treatment efficacy in triple-negative breast cancer. Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):65–70. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-65-70.
5. Ross J.S., Fletcher J.A. The *HER2/neu* oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. Oncologist 1998;3(4):237–52.
6. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2016; (4 спецвыпуск 2):97–122. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines for pharmacotherapy of invasive breast cancer. Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors 2016;4(Special issue 2):97–122. (In Russ.)].
7. Swain S.M., Kim S.B., Cortés J. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013;14(6):461–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
8. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. New Eng J Med 2001;344(11):783–92. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101.
9. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. New Eng J Med 2006;355(26):2733–43. DOI: 10.1056/NEJMoa064320.
10. Welslau M., Diéras V., Sohn J.H. et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Cancer 2014;120(5):642–51. DOI: 10.1002/cncr.28465.
11. Junttila T.T., Li G., Parsons K. et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011;128(2):347–56. DOI: 10.1007/s10549-010-1090-x.
12. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(7):689–99. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
13. Рошин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. и др. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. Медицинский альманах 2010;(3):48–53. [Roshchin E.M., Zubanova A.A., Kolyadina I.V. et al. Therapeutic pathomorphosis as a criterion of treatment efficacy and prognosis in breast cancer. Meditsinskiy almanah = Medical Almanac 2010;(3):48–53. (In Russ.)].
14. Колядина И.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Поддубная И.В. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. Архив патологии 2018;80(6):62–7. [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya I.V. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2018;80(6):62–7. (In Russ.)].
15. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В., Ганшина И.П. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая и прогностическая роль? Сибирский онкологический журнал 2019;18(2):78–82. [Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V., Ganshina I.P. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role? Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(2):78–82. (In Russ.)].
16. Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):46–56. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Key studies that changed treatment principles for early HER2+ breast cancer: focus on individualized therapy. Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):46–56. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55.
17. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной

железы (по материалам клинических исследований). Современная онкология 2014;16(4):10–20. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Current therapeutic options for HER2-positive breast cancer (according to the results of clinical trials). Sovremennaya onkologiya =

Current Oncology 2014;16(4):10–20. (In Russ.).
18. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2012;367(19):1783–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.

19. Blackwell K.L., Burstein H.J., Stomilo A.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):1124–30. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4437.

Вклад авторов

А.Ф. Насретдинов: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;
Н.И. Султанбаева: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания, составление черновика рукописи;
О.Н. Липатов: обзор публикаций по теме статьи, разработка концепции работы с внесением интеллектуального содержания, дизайн статьи;
Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, А.А. Измайлов, Д.Д. Сакаева: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.А. Пушкарев, А.В. Пушкарев, М.Г. Галеев: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением интеллектуального содержания;
Р.Р. Мугинов, Р.Б. Валиахмедов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи;
А.В. Султанбаев: разработка концепции работы с внесением интеллектуального содержания, дизайн и написание статьи.

Authors' contributions

A.F. Nasretdinov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of intellectual content;
N.I. Sultanbaeva: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of intellectual content, writing the draft of the article;
O.N. Lipatov: review of publications on the theme of the article, development of the concept of work with the introduction of intellectual content, design of the article;
Sh.I. Musin, K.V. Menshikov, A.A. Izmailov, D.D. Sakaeva: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;
V.A. Pushkarev, A.V. Pushkarev, M.G. Galeev: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of intellectual content;
R.R. Muginov, R.B. Valiakhmedov: review of publications on the theme of the article, scientific editing of the article;
A.V. Sultanbaev: development of the concept of work with the introduction of intellectual content, design and writing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>
А.В. Пушкарев / A.V. Pushkarev: <https://orcid.org/0000-0002-0931-997X>
О.Н. Липатов / O.N. Lipatov: <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>
Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>
В.А. Пушкарев / V.A. Pushkarev: <https://orcid.org/0000-0001-5569-2321>
М.Г. Галеев / M.G. Galeev: <https://orcid.org/0000-0001-7277-4644>
Р.Р. Мугинов / R.R. Muginov: <https://orcid.org/0000-0003-2760-9863>
Р.Б. Валиахмедов / R.B. Valiakhmedov: <https://orcid.org/0000-0001-6033-385X>
Д.Д. Сакаева / D.D. Sakaeva: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 02.02.2021. **Принята к публикации:** 25.02.2021.
Article submitted: 02.02.2021. **Accepted for publication:** 25.02.2021.