

УДК 616-006.04:616.62-006

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-70-78>

ИММУНОКОНЬЮГАТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

^{1,2}М.И.Глузман, ²И.О.Шарвашидзе¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

Контакты: Глузман Марк Игоревич, lok2008@list.ru

Аннотация

Рак молочной железы наряду с высокой заболеваемостью характеризуется крайней степенью опухолевой гетерогенности, что отражается в наличии молекулярно-генетической классификации и алгоритмов лечения, основанных на иммуногистохимических и мутационных характеристиках опухоли. Революция в лечении HER2-позитивного подтипа произошла около 25 лет назад, когда первый таргетный препарат трастузумаб вошел в клиническую практику. В настоящее время существует большое количество вариантов лечения данного подтипа рака молочной железы, в том числе самые современные опции с применением конъюгатов моноклональное антитело + цитотоксический агент. Трастузумаб дерукстекан является иммуноконъюгатом нового поколения, который был зарегистрирован в России и других странах в качестве терапии выбора 2-й и последующих линий лечения метастатического HER2-позитивного рака молочной железы. В статье приведены рандомизированные клинические исследования, которые легли в основу данных показаний, и исследование IIIb/IV фазы DESTINY-Breast12 демонстрирующее высокую интракраниальную активность препарата. Клинический случай представлен с целью иллюстрации эффективности трастузумаба дерукстекана в поздней линии у предлеченной пациентки с множественными локусами метастазирования, включая головной мозг, а также возможности диагностики и коррекции специфического нежелательного явления в виде интерстициального поражения легочной паренхимы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, HER2, трастузумаб дерукстекан, иммуноконъюгаты

Для цитирования: Глузман М.И., Шарвашидзе И.О. Иммуноконъюгаты нового поколения в лечении HER2-позитивного метастатического рака молочной железы: обзор литературы и представление клинического случая // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 70–78, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-70-78>.

NEXT GENERATION ANTIBODY-DRUG CONJUGATES IN THE TREATMENT OF HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE DEMONSTRATION

^{1,2}Mark I. Gluzman, ²Ineza O. Sharvashidze¹St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., 199034, Russia²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg 193318, Russia**Contacts:** Gluzman Mark Igorevich, lok2008@list.ru

Annotation

Breast cancer, along with its high incidence, is characterized by an extreme degree of tumor heterogeneity, which is reflected in the presence of molecular genetic classification and treatment algorithms based on immunohistochemical and mutational characteristics of the tumor. The revolution in the treatment of the HER2-positive subtype occurred about 25 years ago, when the first targeted drug trastuzumab came to clinical practice. Currently, there are a large number of treatment options for this subtype of breast cancer, including the most advanced drugs such as monoclonal antibody + cytotoxic agent conjugates. Trastuzumab deruxtecan is a new generation antibody–drug conjugate that has been registered in Russia and other countries as the therapy of choice in 2 and subsequent treatment lines for metastatic HER2-positive breast cancer. The article presents randomized clinical trials that formed the basis of these indications, and a phase IIIb/IV study DESTINY-Breast12 demonstrating high intracranial activity of this drug.

The clinical case illustrates the effectiveness of trastuzumab deruxtecan in a late line in a pretreated patient with multiple metastasis including brain, as well as the possibility of diagnosing and correcting a specific adverse event such as interstitial lung disease.

KEYWORDS: breast cancer, HER2, trastuzumab deruxtecan, antibody-drug conjugates

For citation: Gluzman M.I., Sharvashidze I.O. Next generation antibody–drug conjugates in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: literature review and clinical case demonstration // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 70–78, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-70-78>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы занимает первое место по количеству диагностированных случаев и смертельных исходов среди женщин во всем мире [1]. Приблизительно у 20% женщин рак молочной железы характеризуется гиперэкспрессией рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) [2]. Применение таргетных препаратов, нацеленных на HER2, улучшило исходы заболевания, однако не обеспечило полного излечения местнораспространенных или метастатических опухолей, поэтому у большинства пациентов заболевание прогрессирует [3].

Стандартом терапии впервые диагностированного HER2-положительного метастатического рака молочной железы считаются пертузумаб и трастузумаб (антитела к HER2) в сочетании с таксаном [4–7]. У пациентов с прогрессированием заболевания после такого лечения стандартом второй линии терапии является трастузумаб эмтанзин, что подтверждается результатами исследования EMILIA [7, 8], в котором лечение трастузумабом эмтанзином обеспечило медиану выживаемости без прогрессирования 9,6 мес и медиану общей выживаемости 30,9 мес [8].

Трастузумаб дерукстекан (также известный как T-DXd и DS-8201) представляет собой конъюгат антитело-препарат, состоящий из гуманизированного моноклонального антитела к HER2, соединенного с так называемой «полезной нагрузкой» (ингибитором топоизомеразы I) при помощи тетрапептидного расщепляемого линкера [9, 10]. Трастузумаб дерукстекан отличается высоким соотношением лекарственного средства к антителу (приблизительно 8:1), которое остается стабильным и обеспечивает доставку в опухолевые клетки мощного цитотоксического препарата. Этот процесс происходит за счет интернализации и селективного расщепления конъюгата лизосомальными ферментами, которые синтезируются опухолевыми клетками в избыточном

количестве. Указанный механизм способствует уменьшению системного токсического воздействия [9, 10]. Таким образом, высокоэффективное цитотоксическое средство высвобождается именно в опухолевой клетке с гиперэкспрессией HER2 и вызывает повреждение ДНК, что приводит к апоптозу злокачественной клетки-мишени, а также уничтожению соседних опухолевых клеток благодаря проницаемости мембраны для цитотоксического средства [11].

В неконтролируемом исследовании DESTINY-Breast01 II фазы было установлено, что трастузумаб дерукстекан обладает устойчивой противоопухолевой активностью у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали интенсивное лечение [12]. На основании результатов этого исследования трастузумаб дерукстекан был одобрен по ускоренной процедуре для применения у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, которые ранее получили две или более схемы лечения на основе антител к HER2 при метастатическом поражении [13–15]. В этом исследовании частота общего ответа (полного или частичного ответа) у пациентов, получавших трастузумаб дерукстекан, составила 60,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 53,4–68,0), а медиана выживаемости без прогрессирования равнялась 16,4 мес (95% ДИ 12,7 — не достигнуто). Эти результаты подтвердили, что эффективность трастузумаба дерукстекана существенно превышает эффективность применяемых в настоящее время схем лечения, воздействующих на HER2, и послужили основой для проведения прямого сравнительного исследования трастузумаба дерукстекана и трастузумаба эмтанзина [8, 12]. Учитывая позитивные результаты клинических исследований, препарат получил регистрацию в США на основании решения FDA от 20 декабря 2019 г., а в Российской Федерации первичная регистрация 21 сентября 2022 г.

Описание клинического случая

Пациентка, 46 лет, в декабре 2018 г. самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе и обратилась в профильное онкологическое учреждение. После проведения трепан-биопсии опухоли и полноценного радиологического обследования установлен диагноз: C50.8 Рак правой молочной железы cT2N1M1 (HER, PULM). Жалоб пациентка активно не предъявляла, состояние оценивалось как удовлетворительное, ECOG 0. Гистологически установлена инвазивная протоковая карцинома с умеренной дифференцировкой G2, иммуногистохимический подтип опухоли определен как люминальный Б HER2-позитивный (экспрессия эстрогеновых рецепторов 270, рецепторов прогестерона 210, гиперэкспрессия HER2 3+, индекс пролиферации Ki67 25%).

С 01.02.2019 начата 1-я линия системной противоопухолевой терапии по схеме паклитаксел + трастузумаб. Был достигнут частичный регресс опухоли и после 10 циклов лечения с интервалом раз в 3 недели продолжена поддерживающая терапия по схеме трастузумаб + селективный нестероидный ингибитор ароматазы анастразол + овариальная супрессия аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона трипторелин.

При контрольном обследовании 01.2020 выявлен рост метастазов в печени (ВБП 11 мес). Решено продолжить терапию с эскалацией HER2-блокады в виде добавления пертузумаба с 31.01.2020. На фоне лечения достигнут полный регресс опухолевого узла в молочной железе и метастазов в легких, частичный регресс вторичных образований в печени. 14.12.20 выполнена двусторонняя аднексэктомия, при гистологическом исследовании без опухолевого поражения.

Несмотря на достижение выраженной положительной динамики при обследовании от 02.2022 зафиксировано прогрессирование опухоли в виде роста метастазов в печени на 40%, появления забрюшинной и интраабдоминальной лимфаденопатии до 17 мм в поперечнике и появление множественных метастазов в легких максимально до 15 мм в диаметре (ВБП 24 мес). С 16.03.2022 начата 3-я линия терапии препаратом трастузумаб эмтанзин. На фоне данного лечения отмечалась стабилизация опухолевого процесса по метастазам в легких, уменьшение вторичных образований в печени. Суммарно по критериям RECIST 1.1 эффект лечения расценен

как частичный регресс. Переносимость терапии была удовлетворительная.

При контрольном обследовании от 03.2023 выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения метастазов в легких до 28 мм в диаметре, при этом в печени сохранялся частичный регресс опухолевых очагов (ВБП 12 мес). С 12.04.2023 начата 4-я линия системной терапии по схеме селективный стероидный ингибитор ароматазы эксеместан + вертикальная двойная HER2-блокада трастузумаб + лапатиниб. На фоне проводимого лечения отмечена стабилизация процесса.

При обследовании от 04.2024 выявлено генерализованное прогрессирование онкологического заболевания (рис. 1–3) в виде появления метастазов в передних отделах левой лобной доли, левой гемисфере мозжечка, наблюдалось увеличение размеров метастазов в легких и печени (ВБП 12 мес). Пациентка начала отмечать тяжесть в правом подреберье, умеренную общую слабость, периодически возникающие головокружения. Общее состояние расценивалось как удовлетворительное, ECOG 1.

23.04.2024 проведено обсуждение данного случая на онкологическом консилиуме, а также в рамках заседания врачебной комиссии в специализированном медицинском учреждении N города Санкт-Петербурга. С учетом прогрессирования заболевания, истощенности стандартных линий лечения, хорошего общесоматического статуса пациентки, наличия HER2-позитивного подтипа рака молочной железы показано проведение 5-й линии терапии препаратом трастузумаб дерукстекам по жизненным показаниям + проведение радиохирургии на метастазы в головном мозге.

С 23.04.2024 начато лечение трастузумабом дерукстекамом. 13.05.2024 выполнено стереотаксическое облучение метастазов в головном мозге на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion. На фоне проводимой терапии были отмечены нежелательные явления — анемия 1 ст., лейко- и нейтропения 2 ст. Клинически пациентка сообщала об уменьшении дискомфорта в правой подреберье, исчезновении головокружений, увеличении аппетита и снижении астенических проявлений. При первом рентгенологическом контроле (рис. 4–6) зафиксирован частичный регресс опухолевого процесса (–64%).

Несмотря на значимое уменьшение размеров таргетных очагов, при активном расспросе было установлено, что пациентку периодически беспокоит сухой кашель. Других симптомов,

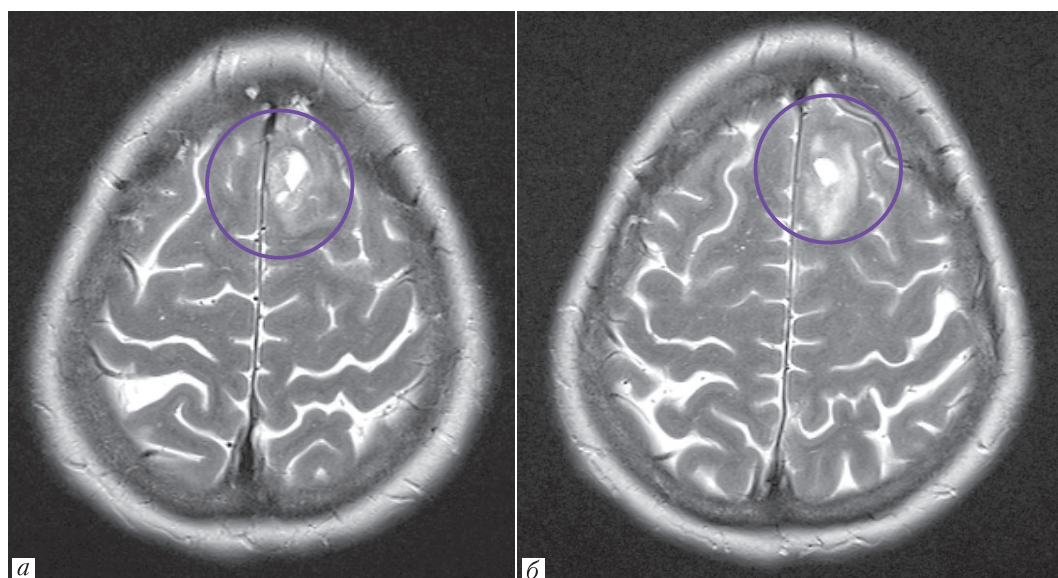


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием от 04.2024. В передних отделах левой лобной доли визуализируется объемное образование с перифокальным отеком (а, б)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain with intravenous contrast from 04.2024. In the anterior sections of the left frontal lobe a volumetric formation with perifocal edema is visualized (a, б)

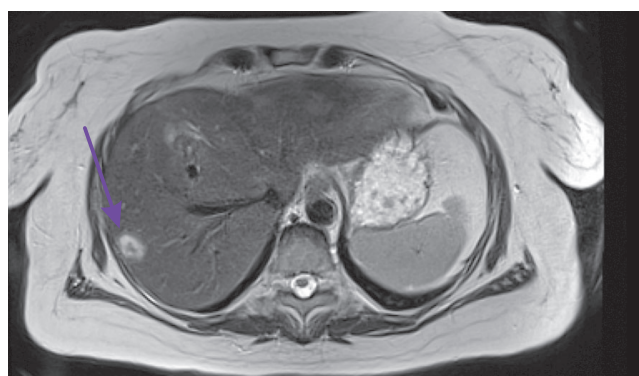


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием от 04.2024. В 6 сегменте печени субкапсулярно визуализируется образование вторичного характера

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the abdomen with intravenous contrast from 04.2024. Secondary subcapsularly lesion is visualized in 6th segment of the liver

в том числе повышения температуры, не отмечалось. При анализе КТ-изображений визуализированы изменения по легочным полям в виде «матового стекла», что в совокупности интерпретировано как развитие лекарственно-опосредованного интерстициального заболевания легких 1 степени. Был назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг перорально в течение 3 нед, и уже при следующей явке пациентка отметила исчезновение кашля. При КТ-контроле от 10.2024 (рис. 7) наблюдалось полное исчезновение изменений по типу «матового стекла», а также продолжающееся умень-

шение размеров таргетных очагов с полным исчезновением некоторых (–85%).

Обсуждение

Результаты применения трастузумаба дерукстекана у пациенток с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, прогрессирующим на фоне стандартных линий лечения, изучались в исследованиях DESTINY-Breast01 [12, 16], DESTINY-Breast02 [17] и DESTINY-Breast03 [18].

В исследовании II фазы DESTINY-Breast01 было показано, что монотерапия препаратом трастузумаб дерукстекан у сильно предлеченных больных (в среднем 6 линий терапии в анамнезе) позволяет контролировать заболевание у 97,3% [12], а у 62% достичь объективного ответа [16]. В данном исследовании у пациентов, получавших трастузумаб дерукстекан, выживаемость без прогрессирования составила 19,4 мес, а общая выживаемость — 29,1 мес [16].

В декабре 2022 г. на ежегодном симпозиуме по раку молочной железы в г. Сан Антонио (SABCS — San Antonio Breast Cancer Symposium) были озвучены результаты подтверждающего исследования III фазы DESTINY-Breast02, которые показали, что терапия препаратом трастузумаб дерукстекан у пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, получивших как минимум две предшествующие линии анти-HER2 терапии, позволяет достичь частоты объективного ответа у 69,7% пациентов в сравне-

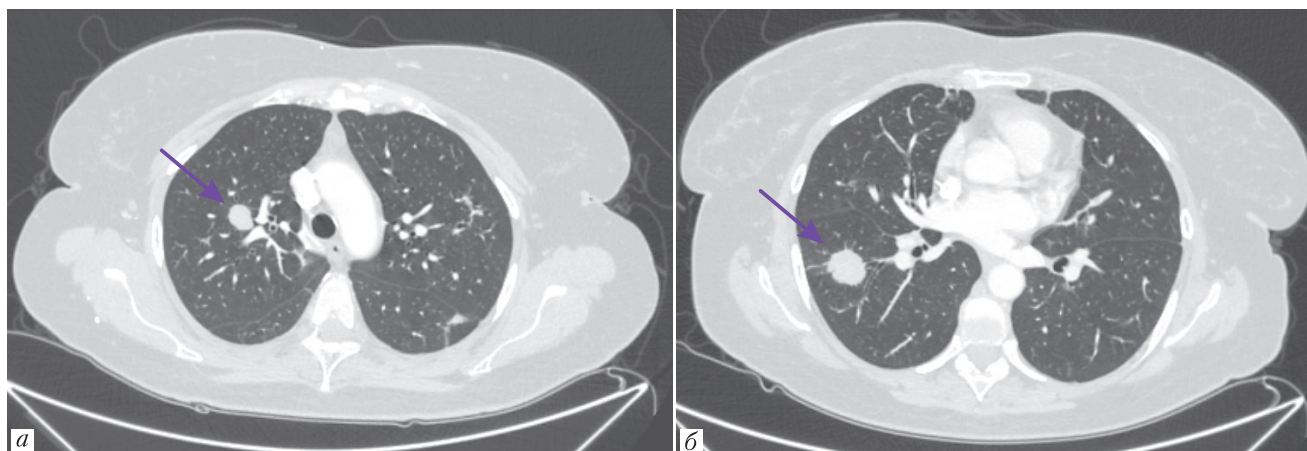


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки от 04.2024. В легких множественные метастатические очаги, наиболее крупные в нижней доле справа (а, б)

Fig. 3. Computed tomography of the chest organs from 04.2024. There are multiple metastases in the lungs, the largest in the lower lobe on the right (a, b)

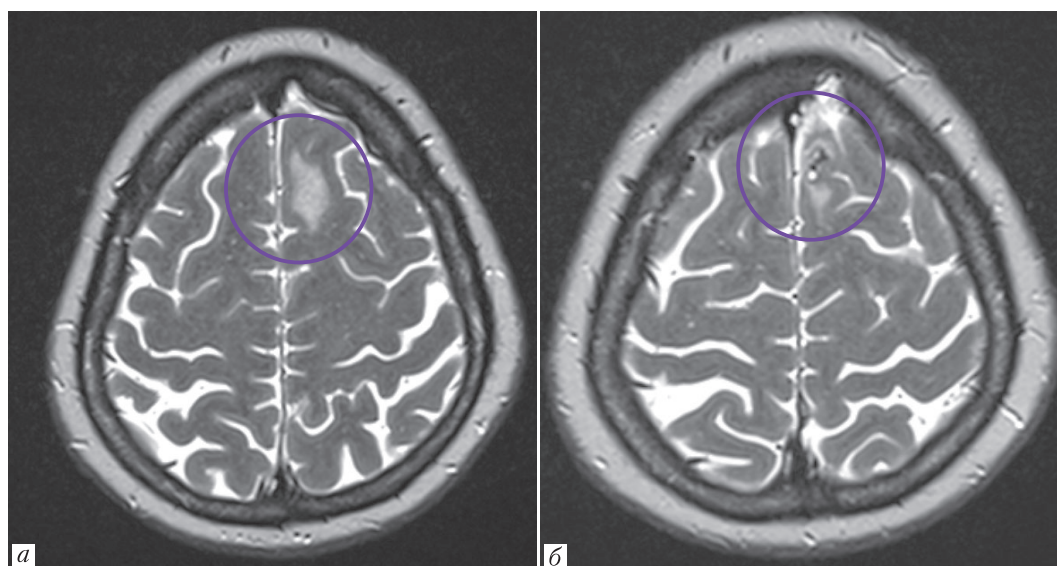


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием от 07.2024. Отмечается выраженная положительная динамика со стороны метастазы в левой лобной доли в виде уменьшения размеров и перифокального отека (а, б)

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the brain with intravenous contrast from 07.2024. There is a pronounced positive dynamic — shrinkage of metastasis in the left frontal lobe and decrease of perifocal edema (a, b)

нии с 29,2% пациентов в группе терапии по выбору врача, при этом частота полного ответа на терапию была в три раза выше в группе трастузумаба дерукстекана по сравнению с терапией по выбору врача (14% и 5% соответственно). Терапия трастузумабом дерукстеканом позволяет снизить риск прогрессирования/смерти на 65% по сравнению с терапией по выбору врача (ОР (отношение рисков)=0,3589; 95% ДИ 0,2840–0,4535; $p<0,000001$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 17,8 мес в группе трастузумаба дерукстекана по сравнению с 6,9 мес в группе терапии по выбору

врача. Двухлетняя ВБП составила 42,2% для группы трастузумаба дерукстекана в сравнении с 13,9% для группы терапии по выбору врача. Применение трастузумаба дерукстекана позволило увеличить показатель 2-летней ВБП более чем в 3 раза.

В исследовании DESTINY-Breast02 было показано статистически и клинически значимое увеличение общей выживаемости. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 39,2 мес в группе трастузумаба дерукстекана по сравнению с 26,5 мес в группе терапии по выбору врача (ОР 0,6575; 95% ДИ 0,5023–0,8605; $p<0,0021$) [18].



Рис. 5. Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием от 07.2024. Частичный регресс образования в 6 сегменте печени

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the abdomen with intravenous contrast from 07.2024. Partial regression of lesion in the 6th segment of the liver

эмтанзином, было показано, что терапия трастузумабом дерукстеканом у больных с HER2-положительным нерезектабельным или метастатическим раком молочной железы и прогрессированием заболевания во время или после лечения трастузумабом и таксаном позволяет достичь объективного ответа у 78,5% пациентов по сравнению с 35,0% в группе терапии трастузумабом эмтанзином; при этом у каждого пятого пациента (21,1%), получавшего трастузумаб дерукстеканом, был зарегистрирован полный ответ на терапию. Медиана выживаемости без прогрессирования была в 4 раза выше у пациентов, получавших трастузумаб дерукстеканом, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб эмтанзин (28,8 мес и 6,8 мес соответственно). Терапия трастузумабом дерукстеканом позволяет снизить риск смерти на 27% по сравне-

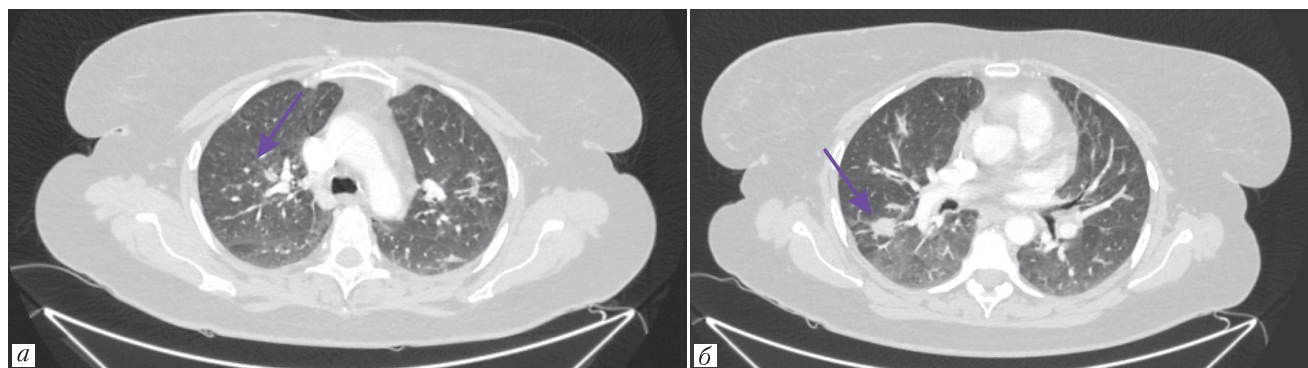


Рис. 6. Компьютерная томография органов грудной клетки от 07.2024. Значимое уменьшение таргетных очагов в легких, нарастание интерстициальных изменений в нижних долях с обеих сторон (а, б)

Fig. 6. Computed tomography of the chest organs from 07.2024. A significant decrease of size in targeted metastases in the lungs and consolidation of interstitial tissue in the lower lobes on both sides (а, б)

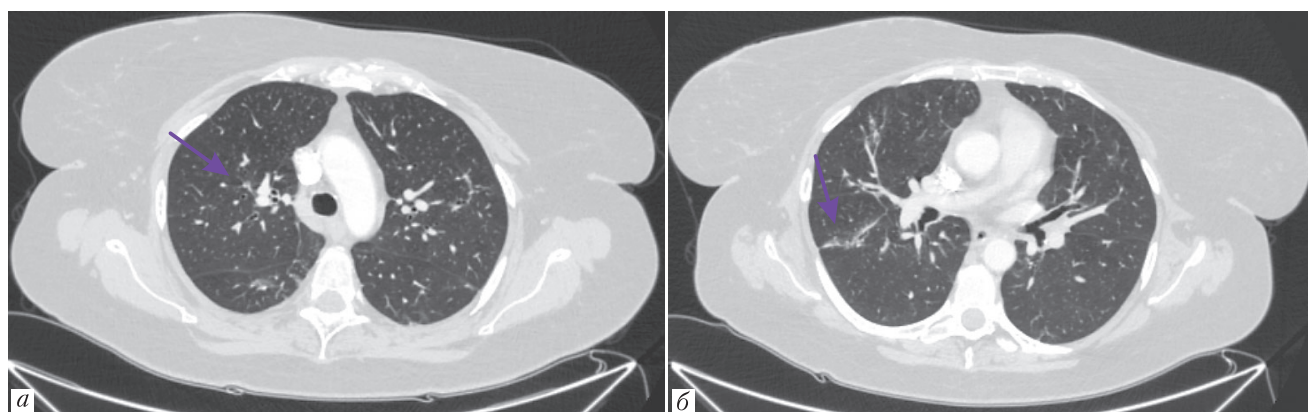


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки от 17.10.2024. Значимое уменьшение таргетных очагов в легких, купирование явлений пульмонита (а, б)

Fig. 7. Computed tomography of the chest organs from 17.10.2024. Significant regression of targeted metastases in the lungs, disappearance of the pulmonitis (а, б)

В исследовании III фазы DESTINY-Breast03, где оценивались эффективность и безопасность применения трастузумаба дерукстекана по сравнению с трастузумабом

эмтанзином. Медиана общей выживаемости составила 52,6 мес в группе трастузумаба дерукстекана и 42,7 мес в группе трастузумаба эмтанзина.

Частота встречаемости метастазов в головной мозг у больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы увеличивается с каждой последующей линией терапии. К началу 2-й линии терапии метастазы в головном мозге (МГМ) диагностируются у каждого пятого пациента, а к началу 3-й линии терапии — у каждого третьего, что является фактором крайне неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости [19]. У пациентов с МГМ применяются локальные и системные методы лечения: хирургическое удаление и дистанционная лучевая терапия. Варианты комбинации локальных методов лечения определяются числом и объемом метастатического поражения головного мозга [20].

В этой неблагоприятной подгруппе пациентов было продемонстрировано значимое преимущество монотерапии препаратом трастузумаб дерукстекан. У пациентов с HER2-положительным раком молочной железы и МГМ, получивших лечение трастузумабом и таксанами, терапия трастузумабом дерукстеканом позволяет в 5 раз увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (15,0 мес в группе трастузумаба дерукстекана в сравнении с 3,0 мес на терапии трастузумабом эмтанзином) [21]. Частота объективного ответа была в три раза выше и составила 67,4% в группе трастузумаба дерукстекана и 20,5% в группе трастузумаба эмтанзина [21]. У 58,3% пациентов с МГМ, получивших ранее не менее двух режимов лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты, удалось достичь объективного ответа, а выживаемость без прогрессирования составила 18,1 мес, что сопоставимо с выживаемостью в общей подгруппе пациентов [16].

В рамках программы клинических исследований трастузумаба дерукстекана есть данные, показывающие интракраниальную эффективность препарата. Предварительные доказательства интракраниальной эффективности трастузумаба дерукстекана были представлены в ретроспективном, диагностическом объединенном анализе исследования DESTINY-Breast01, -02 и -03 [22]. Пациенты с HER2+ мРМЖ и стабильными (n=104) или активными (n=44) МГМ получали терапию трастузумабом дерукстеканом 5,4 мг/кг 1 раз в 3 недели. Интракраниальная частота объективного ответа составила 45,2% и 45,5% у пациентов со стабильными МГМ и активными МГМ соответственно. Медиана ВБП-ЦНС составил 12,3 мес (95% ДИ, 11,1–13,8) у пациентов со

стабильными МГМ и 18,5 мес (95% ДИ, 13,6–23,3) у пациентов с активными МГМ [22]

Для изучения эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, имеющих МГМ, и у пациентов без МГМ на исходном уровне было инициировано исследование DESTINY-Breast12 [23].

Результаты исследования IIIb/IV фазы DESTINY-Breast12 показали, что трастузумаб дерукстекан проявляет существенную общую и клиническую интракраниальную эффективность в большой когорте пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы при наличии метастазов в головной мозг после не более двух линий терапии по поводу метастатического заболевания.

У пациентов с МГМ (на момент включения в исследование) выживаемость без прогрессирования через 12 мес достигла 61,6% по независимой центральной оценке. Кроме того, ВБП со стороны центральной нервной системы (ЦНС) через 12 мес отмечена у 58,9% этих пациентов. Результаты были сопоставимы у пациентов со стабильными и активными метастазами в головной мозг. У пациентов со стабильными МГМ 12-месячная ВБП составила 62,9%, а 12-месячная ВБП со стороны ЦНС — у 57,8%; у 59,6% и 60,1% пациентов с активными МГМ соответственно. У пациентов без МГМ (на момент включения в исследование) частота объективного ответа составила 62,7%; наблюдалось 23 полных ответа и 128 частичных ответов. Ретроспективный анализ частоты объективного ответа у пациентов с активными МГМ показал, что этот показатель со стороны ЦНС у пациентов, не получавших ранее локальной терапии на область ЦНС, составил 82,6% (n=19 из 23), а у пациентов с прогрессированием после локальной терапии на область ЦНС — 50,0% (n=19 из 38). Профиль безопасности трастузумаба дерукстекана в исследовании DESTINY-Breast12 соответствовал профилю безопасности препарата в предыдущих клинических исследованиях рака молочной железы. Новых сигналов безопасности выявлено не было. Профиль безопасности трастузумаба дерукстекана в целом был сопоставим у пациентов с наличием и отсутствием МГМ.

Высокая эффективность трастузумаба дерукстекана в сочетании с управляемым профилем токсичности позволяет значительно

улучшить результаты лечения у предлеченных пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, даже при наличии метастатических очагов в головном мозге [16, 21, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует высокую экстра- и интракраниальную эффективность нового анти-HER2 препарата,

относящегося к классу конъюгат антитело-цитотоксический препарат, несмотря на выраженную предлеченность пациентки. Отмечены возможные нежелательные явления на фоне проводимой терапии и способы их коррекции. Соотнесение рутинной практики с данным международными клиническими исследованиями является краеугольным камнем развития медицинской науки, что подчеркивает важность анализа собственного опыта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today (<https://gco.iarc.fr/today/home>).
2. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: female breast cancer. 2021 (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>).
3. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J. et al. Breast cancer // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5. P. 66.
4. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. P. 1623–1649.
5. Baselga J., Cortés J., Kim S.-B. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 109–119.
6. Swain S.M., Baselga J., Kim S.-B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 724–734.
7. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer, version 1.2021. 2021 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
8. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 1783–1791.
9. 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. Vol. 67. P. 173–185.
10. Ogitani Y., Aida T., Hagihara K. 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. Vol. 22. P. 5097–5108.
11. 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. Vol. 107. P. 1039–1046.
12. Modi S., Saura C., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 610–621.
13. Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecanxki) for injection, for intravenous use: highlights of prescribing information. Basking Ridge, NJ: Daiichi Sankyo, 2021 (package insert) (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761139s011bl.pdf).
14. Enhertu for intravenous drip infusion 100 mg: prescribing information. Tokyo: Daiichi Sankyo, 2020 (package insert) (https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430574_4291452D1029_1_04) (In Japanese).
15. European Medicines Agency. Enhertu trastuzumab deruxtecan: summary of opinion. London: European Medicines Agency, 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-enhertu_en.pdf).
16. Saura C. et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01); ESMO 2021. Poster 279P.
17. André F. 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. Vol. 401. P. 1773–1785.
18. Krop I. et al. SABSC. 2022. December 6–10, 2022; Abstract #GS2-01, Oral presentation.
19. Modi S., Saura C., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 7. P. 610–621.
20. Collins J. et al. A real-world study on prevalence of and outcomes related to brain metastases among patients with HER2-positive metastatic breast cancer (mBC). Poster #186P, Poster presented at ESMO Breast Cancer 2022, Berlin.

21. Клинические рекомендации МЗ РФ «Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек». 2020. Электронный ресурс: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/534> дата обращения 22.10.2024).
22. Hurvitz S.A. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial // *ESMO Open*. 2024. Vol. 9, Issue 5.
23. Hurvitz S.A. et al. A pooled analysis of Trastuzumab Deruxtecan in patients with HER2-positive metastatic breast cancer with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast01, -02, and -03 // *Annals of Oncology*. 2023. Vol. 34, Suppl. 2. P. S335–S336.
24. Harbeck N., Ciruelos E., Jerusalem G. et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced/metastatic breast cancer with or without brain metastases: primary results from the phase 3b/4 DESTINY-Breast12 study // *Nat. Med.* 2024. Sep. 13. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7.

Вклад авторов:

М. И. Глузман: написание статьи, анализ литературных данных, описание клинического случая;

И. О. Шарвашидзе: ведение клинического наблюдения.

Authors' contribution:

M. I. Gluzman: writing an article, analyzing literary data, describing a clinical case;

I. O. Sharvashidze: conducting clinical observation.

ORCID авторов / ORCID of authors:

М. И. Глузман / M. I. Gluzman

<https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка дала письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила в редакцию / Received to the editor: 25.08.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 11.09.2024 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 16.09.2024 г.