

РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ПОЛИХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

М. Н. Тилляшайхов¹, Н. М. Рахимов², Ш. Ш. Шаханова², У. М. Эшмуродов³

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент,

²Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,

³Навоийский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Навои, Узбекистан

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в печень, HER2/neu, трастузумаб, полихимиотерапия, таргетная терапия, выживаемость, побочные эффекты, трижды негативный рак.

Таянч сўзлар: сут бези саратони, жигар метастазлари, HER2/neu, трастузумаб, полихимиотерапия, таргет терапия, яшовчанлик, ноғўя таъсирлар, уч карра негатив саратон.

Key words: breast cancer, liver metastases, HER2/neu, trastuzumab, polychemotherapy, targeted therapy, survival, side effects, triple-negative cancer.

В статье представлены результаты применения таргетной терапии с использованием трастузумаба в сочетании с полихимиотерапией у пациенток с раком молочной железы (РМЖ), имеющим метастазы в печень и гиперэкспрессию/амплификацию HER2/neu при трижды негативном рецепторном статусе. Лечение проводилось на фоне дезинтоксикационной и симптоматической терапии. В качестве химиопрепаратов использовались винорельбин, доцетаксел, паклитаксел и карбоплатин.

СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ ЖИГАР МЕТАСТАЗЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ТАРГЕТ ТЕРАПИЯ ВА ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯНИ ҚЎШИБ ҚЎЛЛАШ НАТИЖАЛАРИ

М. Н. Тилляшайхов¹, Н. М. Рахимов², Ш. Ш. Шаханова², У. М. Эшмуродов³

¹Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент,

²Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд,

³Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Навоий филиали, Навоий, Ўзбекистон

Мазкур мақолада сут бези саратони (СБС) бўлган, жигарга метастаз берган ва HER2/neu гиперэкспрессияси/амплификацияси ҳамда рецептор статуси бўйича уч карра негатив бўлган беморларда трастузумаб ва полихимиотерапияни биргаликда қўллаш орқали олинган натижалар баён этилган. Даволаш жараёни дезинтоксикация ва симптоматик терапия фонида амалга оширилган. Химиотерапияда винорельбин, доцетаксел, паклитаксел ва карбоплатин дори воситалари ишлатилган.

OUTCOMES OF TARGETED THERAPY COMBINED WITH POLYCHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS WITH LIVER METASTASES

M. N. Tillyashaykhov¹, N. M. Rakhimov², Sh. Sh. Shaxanova², U. V. Eshmurodov³

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent,

²Samarkand state medical university, Samarkand,

³Navoi Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Navoi, Uzbekistan

This article presents the outcomes of targeted therapy using trastuzumab in combination with polychemotherapy in patients with breast cancer (BC) exhibiting liver metastases and HER2/neu overexpression/amplification in the context of triple-negative receptor status. Treatment was conducted alongside detoxification and symptomatic therapy. The chemotherapeutic agents used included vinorelbine, docetaxel, paclitaxel, and carboplatin.

Актуальность исследования. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место среди злокачественных новообразований у женщин и остаётся одной из основных причин онкологической смертности. Особую клиническую значимость представляет метастатическое поражение печени, которое сопровождается ухудшением прогноза и ограничивает возможности радикального лечения. Трудности терапии усугубляются в случаях трижды негативного подтипа РМЖ, при котором отсутствует экспрессия рецепторов к эстрогену, прогестерону и HER2, либо наблюдается амплификация HER2/neu при отсутствии гормональной чувствительности.

Введение в клиническую практику таргетных препаратов, таких как трастузумаб, позволило существенно изменить подходы к лечению HER2-положительного РМЖ. Однако данные о результативности сочетания трастузумаба с полихимиотерапией у больных с метастазами в печень остаются ограниченными, особенно в популяции пациенток с трижды негативным рецепторным статусом и вторичными очагами в жизненно важных органах. В

связи с этим изучение эффективности и переносимости данной комбинированной терапии является актуальным направлением современной онкологии.

Настоящее исследование направлено на уточнение терапевтической ценности комбинации трастузумаба с различными схемами полихимиотерапии у пациенток с отягощённым течением заболевания. Полученные результаты могут способствовать оптимизации клинических решений, улучшению выживаемости и качества жизни данной категории больных.

Материалы и методы исследования. Больным с гиперэкспрессией/амплификацией HER2/neu и отрицательным рецептором на эстроген и прогестерон полихимиотерапию проводили на фоне трастузумаба. Трастузумаб сочетали с винорельбином, доцетакселом, паклитакселом, карбоплатином (см.2 гл.).

Как известно, трастузумаб является рекомбинантным производным ДНК, выделенной из клеток яичников китайского хомяка. Трастузумаб связываются с внеклеточным доменом белка HER2, что сдерживает развитие злокачественных клеток молочной железы.

Всем больным курс лечения проводили на фоне дезинтоксикационной и симптоматической терапии, так как, лечение больные переносили относительно тяжело. В процессе проведения лечения отмечались такие осложнения и побочные эффекты как назофарингит (2 больных), цистит (у 2 больных), Herpes zoster (у 1 больной), прогрессирование кисты яичников (1 больная).

Обсуждение: Нарушения со стороны крови и лимфатической системы наблюдались следующие изменения: фебрильная нейтропения (5 больных), анемия (11 больных), нейтропения (3 больных), лейкопения (10 больных), тромбоцитопения (4 больных).

Большинство больных отмечали головокружение, головные боли, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий). Нестабильность артериального давления отмечали лишь больные с гипертонической болезнью или женщины старшего возраста. Со стороны легких больные отмечали различной степени выраженности одышку. У 6 больных при аускультации выслушивалась основном сухие или крупнопузырчатые влажные хрипы.

Различной степени выраженности диарею, тошноту, рвоту, боли в животе, диспепсию, запор, стоматит, сухость во рту отмечали все больные первые дни после введения препаратов.

Как и в предыдущей группе больных контроль эффективности лечения проводили через четыре недели после двух курсов и после завершения лечения. При неэффективности двух курсов, схему химиотерапии меняли, и после еще двух курсов оценивали результат лечения (табл.1). При неэффективности четырех курсов цитостатической терапии, опухоль признавали как с феноменом множественной лекарственной устойчивостью, и больных переводили на симптоматическое (паллиативное лечение).

Таблица 1.

Результаты лечения больных с трижды негативными опухолями молочной железы с метастазом в печени.

| Курсы лечения | Эффективность лечения | | | |
|--------------------------|-----------------------|-----------|-------------|------------|
| | Полный | Частичный | Без эффекта | Прогрессия |
| 2 курса ИПХТ n=15 | - | 4 (26,7%) | 9 (60%) | 2 (13,3%) |
| После замены схемы n=11 | 1 (6,7%) | 4 (26,7%) | 5 (33,3%) | 1 (6,7%) |
| После полного курса n=15 | 2(13,3%) | 8 (53,3%) | 4 (26,7%) | 1 (6,7%) |

Как видно из приведенных данных, 11 больным (73,3%), первый два курса лечения оказалась не эффективным, в связи с чем схема полихимиотерапии было заменено. После завершения полного курса лечения у 10 больных (66,7%) был отмечен положительный результат. У 33,3% лечение оказалось не эффективным и противоопухолевое лечение было прекращено. Полное исчезновение признаков вторичной опухоли наблюдалось у двух больных, у которых опухоли имели малые размеры. У одного четыре опухолевого узла размерами от одного до двух с половиной сантиметров. У другой метастатический узел расположенной в области ворот печени размером 3,3 см и увеличенные лимфатические узлы в области ворот печени и паракавальной зоны.

Результаты: Отдаленные результаты лечения оценивали каждый три месяца после завершения курса лечения. При летальном исходе фиксировали дату смерти и продолжи-



Рис. 1. Отдаленные результаты ПХТ в сочетании трастузумабом у больных с HER 2 neu положительными опухолями.

тельность жизни больных после лечения (рис. 1).

При выявлении прогрессирования опухолевого процесса и при удовлетворительном общем состоянии, повторно проводили два курса лечения. При повторных курсах лечения меняли схему химиотерапии. При положительном эффекте лечения, курсы лечения продолжали до четырех курсов.

После полного курса лечения 5 больных из-за неэффективности проведенного лечения были проведены симптоматическое лечение. Через шесть недель после завершения полного курса лечения от ТЭЛА погибла одна больная. Повторные курсы лечения были проведены у 5 (50%) больных из 10 больных. К шестому месяцу было выявлено прогрессирование заболевания у 4 больных (40%), из них у одной больной наступил летальный исход в начале 7 месяца. Двум больным было проведено курс полихимиотерапии, несмотря на это у троих больных с прогрессией опухолевого процесса, от 12 до 18 месяцев. У всех больных после завершения курса лечения в различные сроки прогрессировалась опухолевой процесс.

Проведение дополнительного курса лечения после рецидива опухолевого процесса полный или частичный эффект не наблюдалась ни в одном случае. Из 10 в трех случаях было отмечено стабилизация опухолевого процесса. Лечение больным проводили на фоне сопроводительной симптоматической терапии. Наиболее часто больные жаловались на боли, плохой аппетит, тошноту, слабость, подавленное настроение. У большинства больных (9 из 15) наблюдалась тяжелые запоры. В 5 (33,3%) случаях у больных развивались накопление асцитической жидкости в брюшной полости.

Медиана выживаемости составил 13,8 месяцев. Годовая выживаемость составила 60%, одна больная жила 39 месяца.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что применение таргетной терапии с использованием трастузумаба в сочетании с полихимиотерапией у больных раком молочной железы с метастазами в печень и гиперэкспрессией HER2/neu сопровождается умеренной терапевтической эффективностью. Объективный ответ на лечение был достигнут у 66,7% пациенток после полного курса терапии, однако в значительном числе случаев наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на смену схем и проведение повторных курсов химиотерапии.

Лечение сопровождалось высоким уровнем токсичности и частыми побочными эффектами, что потребовало проведения симптоматической и поддерживающей терапии. Медиана общей выживаемости составила 13,8 месяцев, а годовая выживаемость — 60%, что отражает относительную клиническую пользу, но также подчёркивает ограниченность текущих подходов при агрессивных и резистентных формах РМЖ.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований, направленных на совершенствование схем комбинированной терапии, персонализацию лечения, а также поиск новых молекулярных мишеней, способных повысить эффективность противоопухолевого лечения у данной категории пациенток.

Использованная литература:

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Xie, J., & Xu, Z. (2019). A population-based study on liver metastases in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 28(2), 283–292. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0532>
3. Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M., André, F., ... & Winer, E. P. (2018). 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*, 29(8), 1634–1657. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192>
4. Fridman, W. H., Zitvogel, L., Sautès-Fridman, C., & Kroemer, G. (2017). The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(12), 717–734. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.101>
5. Saccalan, D. B., Lucero, J. A., & Saccalan, D. L. (2018). Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: A review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, 11, 955–965. <https://doi.org/10.2147/OTT.S157565>
6. Miyagawa, Y., Araki, K., Bun, A., Kawano, M., Ozaki, T., & Fujita, Y. (2018). Significant association between low baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio and improved progression-free survival of patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin but not with nab-paclitaxel. *Clinical Breast Cancer*, 18(5), 400–409. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.04.005>
7. Zakirova, N. N., Osmanova, E. Z., Rahimov, N. M., & Ulmasov, F. G. (2022). P16/KI67 prognostic factors in detection of cervical cancer in women with high risk HPV. *Journal of Biomedicine and Practice*, 7(5), 217–226.
8. Yorov, L. Sh., Juraev, M. D., Rakhimov, N. M., & Shakhanova, Sh. Sh. (2022). Assessment of the immune status in patients with breast cancer with determination of the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy. *Journal of Biomedicine and Practice*, 7(5).
9. Shakhanova, Sh., Rakhimov, N., & Zaripova, P. (2022). Breast tumors in adolescent girls. *Journal of Biomedicine and Practice*, 7(3), 266–273.
10. Yorov, L., Djuraev, M., Rakhimov, N., & Shakhanova, Sh. (2022). Evaluation of the state of the immune status in patients with breast cancer with the determination of the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy. *Journal of Biomedicine and Practice*, 7(5), 211–216.
11. Guzal, A., Tillyashaykhov, M., Janklich, S., Ososkov-Sr., A., & Khadjaev, A. (2025). Epidemiology of breast cancer and screening challenges. *Journal Title (if applicable – not provided)*.
12. Tillyashaykhov, M. N., Kakhkharov, A. Zh., & Yuldashkhodjaeva, N. B. (2025). Diagnostic capabilities of the tumor microenvironment in breast cancer. *Luchshie Intellektual'nye Issledovaniya*, 41(2), 18–26.
13. Izrailbekova, K., Kamishov, S., Saydullaev, S., Niyozova, S. K., Tillyashaykhov, M., Olimjonova, G., & Sobitov, A. (2024). The efficacy of PARP inhibitors in the treatment of patients with synchronous breast cancer. *Journal Title*