

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-131-139>

Эффективность применения трастузумаба в лечении диссеминированной HER2-положительной протоковой аденокарциномы подчелюстной слюнной железы (клинический случай)

А.М. Мудунов^{1,2}, И.М. Гельфанд³, О.Д. Рыжова⁴, М.Б. Пак⁵, А.С. Тараканова²,
И.О. Тараканов², А.С. Морозова⁶, Х. Чэнь⁷

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 116152 Москва, Севастопольский пр-кт, 66;

⁶Клиника «K+31»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42, стр. 4;

⁷Пекинская больница Чао-Ян, Столичный медицинский университет; КНР, 100006 Пекин, район Чаоян, South Gongren Gymnasium Road, 8

Контакты: Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

Протоковая аденокарцинома слюнной железы является редкой злокачественной опухолью, характеризующейся высокой частотой метастазирования и низкими показателями выживаемости. По данным иммуногистохимического исследования, у 40 % пациентов отмечается высокая экспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) (2–3+). При наличии отдаленных метастазов таргетная анти-HER2-терапия является единственным эффективным методом.

В статье представлен опыт успешного применения таргетной терапии при HER2-положительной протоковой аденокарциномы подчелюстной слюнной железы.

Ключевые слова: подчелюстная слюнная железа, протоковая аденокарцинома, рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, отдаленные метастазы, трастузумаб, паклитаксел

Для цитирования: Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Рыжова О.Д. и др. Эффективность применения трастузумаба в лечении диссеминированной HER2-положительной протоковой аденокарциномы подчелюстной слюнной железы (клинический случай). Опухоли головы и шеи 2025;15(3):131–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-131-139>

Efficacy of trastuzumab in treatment of disseminated HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland (a case report)

A.M. Mudunov^{1,2}, I.M. Gelfand³, O.D. Ryzhova⁴, M.B. Pak⁵, A.S. Tarakanova², I.O. Tarakanov², A.S. Morozova⁶, H. Chen⁷

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy Bul’var, Moscow 115682, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, 116152 Moscow, Russia;

⁶Clinic “K+31”; Bld. 44, 2 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia;

⁷Beijing Chao-Yang hospital, Capital Medical University; 8 South Gongren Gymnasium Road, Chaoyang District, Beijing 100006, China

Contacts: Igor Mikhailovich Gelfand igorgelf@yandex.ru

Ductal adenocarcinoma of the gland is a rare malignancy characterized by high rate of metastasis and poor survival. Immunohistochemical findings indicate that 40 % of patients demonstrate overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) (2–3+). In patients with distant metastases, targeted anti-HER2 therapy is the only effective method.

This article describes our experience of successful targeted therapy in a patient with HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland.

Keywords: submandibular gland, ductal adenocarcinoma, epidermal growth factor receptor type 2, distant metastases, trastuzumab, paclitaxel

For citation: Mudunov A.M., Gelfand I.M., Ruzhova O.D. et al. Efficacy of trastuzumab in treatment of disseminated HER2-positive ductal adenocarcinoma of the submandibular gland (a case report). *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):131–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-131-139>

Введение

Протоковая аденокарцинома составляет 3–9 % всех злокачественных опухолей слюнных желез [1, 2]. Данная патология характеризуется быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом. Смертность на 3-м году жизни составляет 60 % [3]. Эффективность стандартных схем химиотерапии при рецидивах и метастазах довольно низкая, частота объективного ответа составляет 20–30 % [4].

Злокачественные новообразования околоушных слюнных желез имеют различные гистологические варианты с широким набором молекулярно-генетических нарушений, которые на сегодняшний день в значительной степени влияют на выбор тактики лечения [4, 5]. Одним из таких вариантов является гиперэкспрессия мембранного белка, рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2). Злокачественная HER2-положительная опухоль по своему строению напоминает протоковую аденокарциному молочной железы, которую впервые в 1968 г. описали O. Kleinsasser и соавт. [6]. Схожесть этих опухолей заключается в том числе и в гиперэкспрессии HER2.

Гиперэкспрессия HER2 встречается в различных типах опухолей, включая рак молочной железы, яичников, мочевого пузыря, слюнных желез, эндометрия, легкого и др. [4, 7]. При протоковой аденокарциноме она отмечается в 20–40 % случаев [8–12].

Необходимо отметить, что при других опухолях слюнных желез гиперэкспрессия HER2 встречается намного реже. Несмотря на то что это нарушение ассоциируется с плохим прогнозом, оно является показанием к назначению терапии ингибиторами HER2.

В структуре опухолей головы и шеи на долю злокачественных опухолей слюнных желез приходится всего 5 %. В связи с этим не существует единого мнения о роли лекарственной терапии в лечении диссеминированных процессов [4, 13–18]. 12,13, Мы нашли несколько исследований, посвященных сравнению эффективности терапии трастузумабом протоковой и вне-

протоковой аденокарцином слюнных желез [17, 19]. В одно из исследований вошли 14 пациентов. У 1 из них наблюдался частичный эффект, продолжающийся 45 мес, у 2 — стабилизация заболевания в сроки 19 и 36 мес. Оценить эффективность трастузумаба в связи с небольшим количеством пациентов не удалось.

В ходе многих исследований выявлена высокая экспрессия HER2 при протоковых (мукоэпидермоидной и плоскоклеточной) карциномах в отличие от внепротоковых (аденокистозной, ацинозноклеточной, миоэпителиальной) карцином и аденокарцином). В работе B. Glisson и соавт. при протоковой аденокарциноме сверхэкспрессия HER2 обнаружена у 12 (83 %) пациентов, у 9 из которых наблюдался статус +3 [19]. Экспрессия HER2 определялась с помощью иммуногистохимического метода и иммунофлуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Такие результаты можно объяснить морфологическим и иммунофенотипическим сходствами протоковых карцином слюнных и молочной желез, поскольку эти патологии характеризуются десмопластической реакцией стромы. Оба типа опухолей демонстрируют сверхэкспрессию HER. Эти данные указывают на потенциальную эффективность ингибиторов HER2 (трастузумаба и др.) в терапии протоковой аденокарциномы слюнных желез [13, 17, 19].

В последнее время большое внимание уделяется терапии на основе молекулярных мишеней и, как следствие, широкому применению таргетной терапии онкологических заболеваний с целью улучшения результатов.

Представляем клинический случай успешного применения таргетной анти-HER2-терапии трастузумабом в комбинации с доцетакселом и карбоплатином при HER2-положительной диссеминированной протоковой аденокарциноме подчелюстной слюнной железы.

Клинический случай

Пациентка К., 45 лет, считает себя больной с июня 2019 г., когда отметила появление узлового образования

в правой подчелюстной области, постепенно увеличивающееся в размерах. Обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина.

По данным компьютерной томографии (КТ) шеи с контрастированием, выполненной 06.07.2021, под телом нижней челюсти определяется увеличенная в размерах правая подчелюстная железа (размером $29 \times 24 \times 28$ мм) с неровными краями, бугристым контуром, повышенной плотности (+40 HU). Окружающая подкожно-жировая клетчатка тяжистая, инфильтрирована, вокруг железы определяются увеличенные лимфатические узлы (ЛУ) (размером до 8×13 мм), активно накапливающие контрастный препарат, также визуализируются увеличенные ЛУ на противоположной стороне. Образование неоднородно накапливает контрастный препарат, максимально в отсроченную фазу сканирования. 08.07.2019 выполнена трепанобиопсия. По данным патоморфологического исследования диагностирована протоковая карцинома слюнной железы. По результатам дополнительного иммуногистохимического исследования выявлена экспрессия HER2 (3+), опухолевые клетки экспрессируют CK7, GATA-3, рецепторы эстрогена (3 балла), рецепторы андрогена (7 баллов), не экспрессируют рецепторы прогестерона (0 баллов), индекс пролиферации опухолевых клеток (Ki-67) – 8 %.

В ходе позитронной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) от 18.07.2019 выявлено, что правая подчелюстная слюнная железа увеличена (размер $33 \times 28 \times 29$ мм), неоднородной структуры, неравномерно накапливает радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) (максимальное значение стандартизированного показателя поглощения (SUV_{max}) – до 26,3). Визуализируются многочисленные увеличенные ЛУ с повышенным накоплением РФЛП: шейные верхние и средние яремные, подчелюстные с обеих сторон справа размером до 19×17 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 16,3$) (средний яремный), слева размером до 15×14 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5,5$) (подчелюстной), надключичные справа размером до 12×9 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 5,8$). В правой доле печени, в сегменте S6, визуализируется образование с нечеткими контурами размером до 21×16 мм с гиперфиксацией РФЛП ($\text{SUV}_{\text{max}} = 11,8$). В костях скелета выявлены множественные разнокалиберные метастатические очаги смешанного характера (в правой лопатке, рукоятке грудины, грудинном конце правой ключицы, позвонках всех отделов, переднем отрезке VII ребра слева, крестце, костях таза, дистальных отделах бедренных костей) с гиперметаболизмом РФЛП (правая половина крестца – размером до 20×19 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 13,9$), тело позвонка L3 – размером 31×25 мм ($\text{SUV}_{\text{max}} = 14,9$) (рис. 1, а).

Установлен диагноз: протоковый рак правой подчелюстной слюнной железы T3–N2c–M1c, IVc стадия с метастазами в ЛУ шеи 2 сторон, костях скелета и печени.

На мультидисциплинарном консилиуме принято решение о проведении комбинированной химиотаргетной

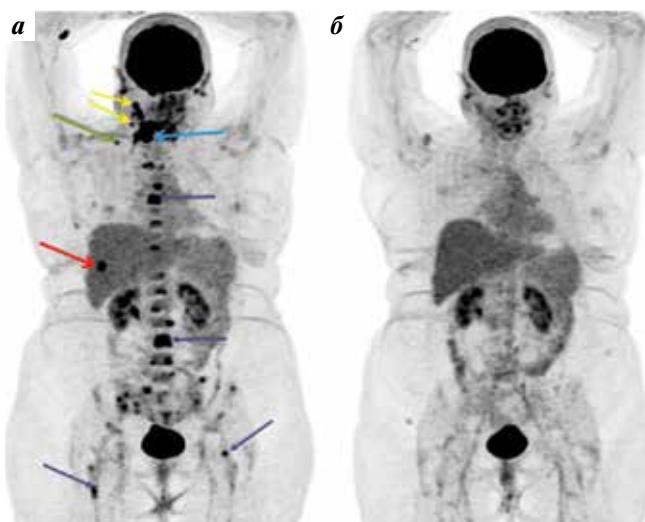


Рис. 1. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой: а – проекция максимальной интенсивности (МІР), фронтальная проекция до лечения. Очаговое накопление радиофармацевтического лекарственного препарата в новообразовании правой поднижнечелюстной слюнной железы (указано голубой стрелкой), в лимфатических узлах шеи (указано желтыми стрелками) и правой надключичной области (указано зеленой стрелкой), в печени (указано красной стрелкой) и костях (указано фиолетовыми стрелками); б – МІР после лечения. Регрессия метаболически активных очагов

Fig. 1. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan: а – maximum intensity projection (MIP), frontal view before treatment. Focal accumulation of radiopharmaceutical in the tumor of the right submandibular gland (blue arrow), cervical lymph nodes (yellow arrows) and right supraclavicular region (green arrow), liver (red arrow), and bones (purple arrows); б – MIP after treatment. Regression of metabolically active lesions

терапии. С 25.07.2019 по 07.11.2019 выполнено 6 курсов полихимиотерапии с таргетной терапией по схеме: доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 , карбоплатин AUC 6, трастузумаб в дозе 6 мг/кг , золедроновая кислота в дозе 4 мг ; цикл – 21 день. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно (с контролируемой токсичностью). После 6 курсов химиотаргетной терапии отмечена клинически выраженная положительная динамика. С 28.11.2019 продолжена поддерживающая таргетная терапия трастузумабом в дозе 6 мг/кг каждый 21-й день.

По данным контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 10.12.2019: правая подчелюстная слюнная железа размером $33 \times 19 \times 32$ мм, с метаболической активностью ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,66$) (ранее $33 \times 28 \times 38$ мм; $\text{SUV}_{\text{max}} = 26,3$) (рис. 2). В динамике отмечены уменьшение количества метастатических очагов, вплоть до полной регрессии (см. рис. 1), снижение метаболической активности ранее определявшихся активных, увеличенных ЛУ шеи (см. рис. 2), сокращение размеров образования правой доли печени и накопления РФЛП (рис. 3), метаболической активности в метастатических очагах скелета с нарастанием остеосклеротических изменений (рис. 4). Регрессия опухолевых очагов соответствует полному клиническому ответу по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors version 1.1, RECIST 1.1).

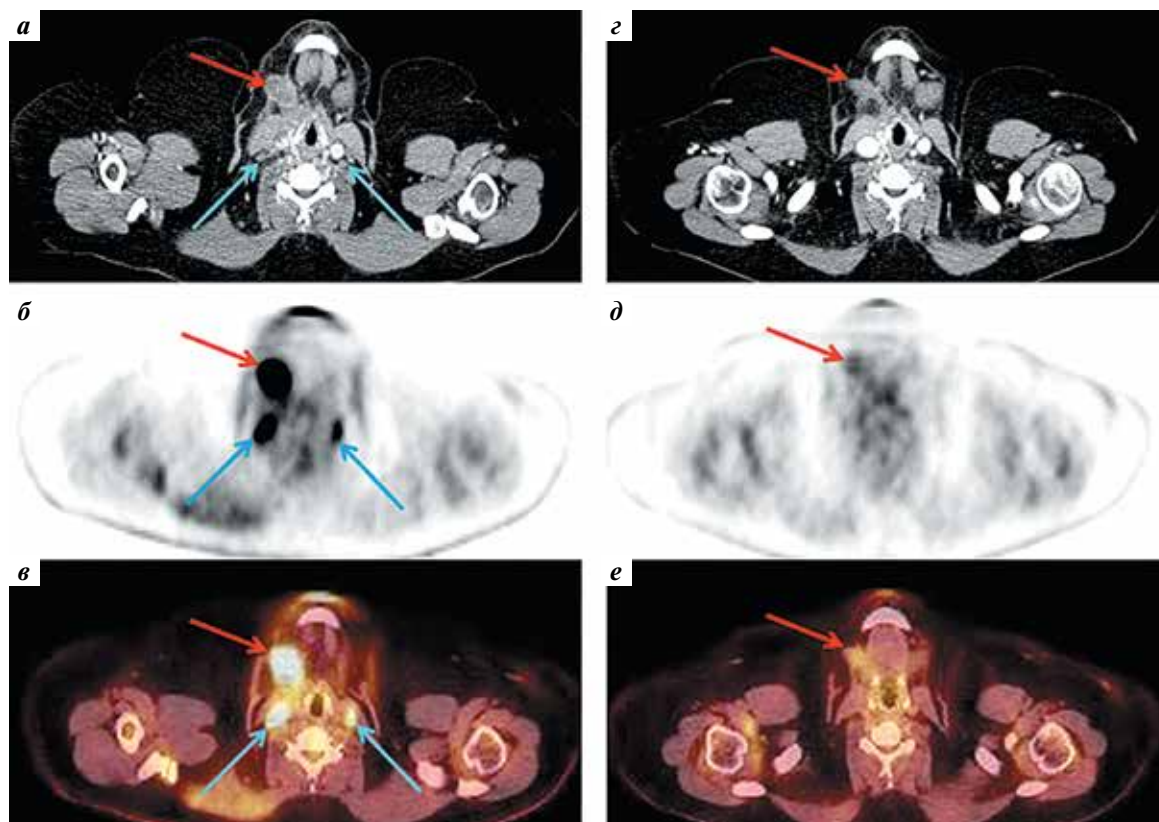


Рис. 2. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Новообразование правой подчелюстной слюнной железы (указано красными стрелками) и метастазы в лимфатических узлах шеи (указаны голубыми стрелками) до (а–в) и после (г–е) лечения. Уменьшение размеров первичного новообразования и метаболической активности, регрессия опухолевой активности в лимфатических узлах шеи

Fig. 2. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scan. Tumor of the right submandibular gland (red arrows) and metastases in the cervical lymph nodes (blue arrows) before (a–c) and after (d–f) treatment. Reduced size of the primary tumor and reduced metabolic activity; tumor regression in the cervical lymph nodes

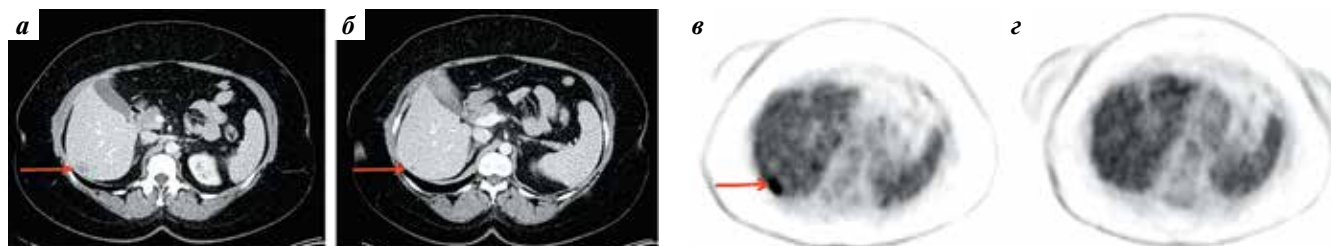


Рис. 3. Результаты обследования пациентки К.: компьютерная томография с внутривенным контрастированием до (а) и после (б) лечения, позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до (в) и после (г) лечения, аксиальный срез. Метастаз в сегменте S6 правой доли печени (указан стрелкой). До лечения наблюдалось очаговое накопление радиофармацевтического лекарственного препарата в одиночном гиповаскулярном образовании правой доли печени, после лечения отмечаются уменьшение размеров образования (б) и отсутствие очаговой метаболической активности (г)

Fig. 3. Results of patient examination: contrast-enhanced computed tomography scan before (a) and after (b) treatment; ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan before (c) and after (d) treatment; axial view. Metastasis in the right lobe of the liver in the S6 segment (indicated by arrow). Pretreatment scans demonstrate focal accumulation of radiopharmaceutical in a single hypovascular formation of the right lobe of the liver; posttreatment scans demonstrate reduced size of this formation (b) and no focal metabolic activity (d)

С 10.02.2020 по 05.03.2020 проведен курс гипофракционной дистанционной лучевой терапии по схеме: разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 54 Гр на область первичного поражения и пораженные ЛУ; РОД 2 Гр, СОД 45 Гр на регионарные ЛУ шеи

(уровни Ia–V с 2 сторон) на фоне лечения трастузумабом с последующим продолжением таргетной терапии.

По данным контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ от 08.06.2020: правая подчелюстная железа прежних размеров (до $21,5 \times 16$ мм), $\text{SUV}_{\text{max}} = 7,7$ (ранее $\text{SUV}_{\text{max}} = 3,7$).

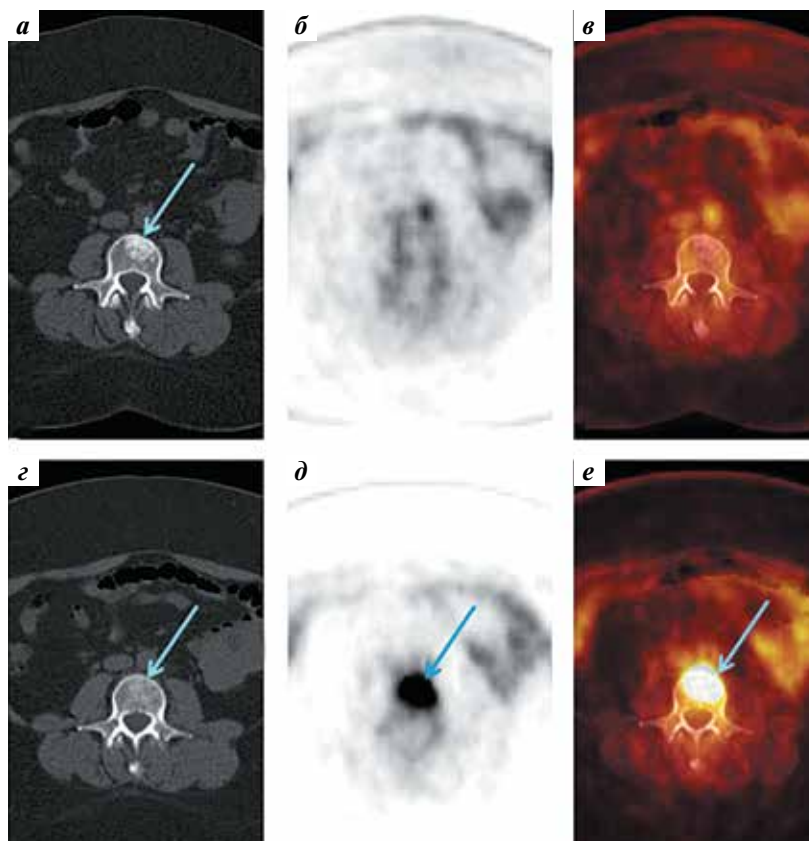


Рис. 4. Результаты обследования пациентки К.: компьютерная томография (КТ) (а, г); позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (б, д); ПЭТ/КТ (в, е). Аксиальные срезы. Метастаз в позвонке L3 (указан стрелками) до (г, д, е) и после (а) лечения. До терапии определяется смешанный очаг в теле поясничного позвонка с очаговым накоплением радиофармaceutического лекарственного препарата, после лечения отмечается значительное уплотнение структуры метастатического очага, патологическое накопление радиофармaceutического лекарственного препарата не дифференцируется (ниже накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в неизменной костной ткани)

Fig. 4. Results of patient examination: computed tomography (CT) scan (а, г); ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) scan (б, д); PET/CT scan (в, е). Axial view. Metastasis in the L3 vertebra (arrows) before (г, д, е) and after (а) treatment. The pretreatment scans demonstrate a mixed focus of radiopharmaceutical accumulation in the body of the lumbar vertebra; the posttreatment scans demonstrate significantly increased density of the metastatic tumor with no radiopharmaceutical accumulation (below the accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in intact bone tissue)

Единичный поднижнечелюстной ЛУ слева размером 8 мм (ранее — 8 мм), $\text{SUV}_{\text{max}} = 7,7$ (ранее $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,1$). ЛУ шеи справа не увеличены, без гиперфиксации РФЛП. Размеры печени не увеличены, очагов гиперметаболизма РФЛП не выявлено. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. В костях скелета (позвоночнике, ребрах, костях таза, бедренных и плечевых костях в зоне сканирования, лопатках) сохраняются преимущественно остеосклеротические очаги с накоплением РФЛП до $\text{SUV}_{\text{max}} = 8,5$ (ранее $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,6$ — позвонок L5).

Всего с 09.01.2020 по 16.06.2020 проведены 10 курсов химиотаргетной терапии. С учетом наличия метастатических узлов шеи на фоне полной регрессии других очагов в печени и костях скелета на онкологическом консилиуме принято решение о проведении радикальной операции на шее.

Хирургическое вмешательство в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи справа выполнено 10.07.2020. По данным гистологического исследования

послеоперационного материала жизнеспособных опухолевых клеток не обнаружено. С учетом ранее верифицированного рака слюнной железы изменения следует трактовать как картину лечебного патоморфоза IV степени. Установлена полная ремиссия первичного очага. Рекомендовано продолжить поддерживающую таргетную терапию трастузумабом.

Через 17 мес после хирургического вмешательства (27.12.2020) в ходе контрольной ПЭТ/КТ отмечено появление единичного очага в фазе контрастирования с нечеткими контурами в области правой околоушной слюнной железы, с признаками повышения накопления ^{18}F -ФДГ (до $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,83$), диаметром 10 мм. Метастатический процесс в костях — без динамики. Принято решение о динамическом наблюдении на фоне таргетной терапии.

По данным ПЭТ/КТ от 22.04.2021 выявлен очаг контрастирования с нечеткими контурами в области околоушной слюнной железы справа (рис. 5). Отмечена положительная динамика в виде снижения метаболизма

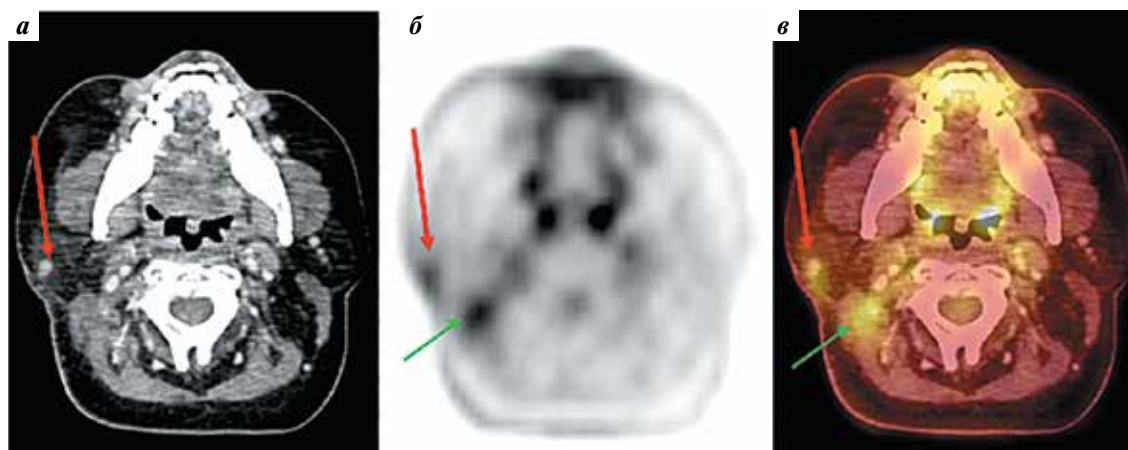


Рис. 5. Результаты обследования пациентки К.: а — компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием; б — позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой; в — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Аксиальные срезы. Узловое образование в правой околоушной слюнной железе (указано красными стрелками), неспецифическое накопление радиофармацевтического лекарственного препарата в верхней трети шеи — в области глубоких отделов послеоперационного рубца (указано зелеными стрелками)

Fig. 5. Results of patient examination: а — contrast-enhanced computed tomography (CT) scan; б — ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography scan; в — ^{18}F -FDG PET-CT scan. Axial view. Nodular formation in the right parotid gland (red arrows); nonspecific radiopharmaceutical accumulation in the upper third of the neck deeply in the postoperative scar (green arrows)

до $SUV_{max} = 3,19$ и уменьшения размеров опухолевого очага до 7 мм (ранее $SUV_{max} = 6,83$; размер очага — 10 мм). Метастатический процесс в костях — без отрицательной динамики.

Тонкоигольная аспирационная биопсия узла в правой околоушной слюнной железе выполнена 06.05.2021. По данным цитологического исследования выявлен метастаз.

Проведен онкологический консилиум. С учетом положительной динамики на фоне таргетной терапии трастузумабом принято решение о продолжении лечения и динамического наблюдения.

Обсуждение

Трастузумаб эффективен при HER2-положительном раке молочной железы как в качестве монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией. Суммарная эффективность лечения при использовании данного препарата в качестве монотерапии при метастатическом, HER2-положительном раке молочной железы IV стадии у первичных больных составляет 23 %. При комбинации с паклитакселом этот показатель увеличивается до 62 % [20–22]. Медиана ответа на лечение составляет от 6,6 до 9,1 мес, при этом у 57 % пациентов за 12 мес не отмечено признаков прогрессирования [23–25]. Полный клинический (патологический) ответ на предоперационную химиотерапию у пациентов с агрессивными типами рака молочной железы улучшает прогноз заболевания [26].

Какая стратегия лечения может быть выбрана при прогрессии HER2-положительных опухолей на фоне поддерживающей терапии трастузумабом?

В 2014 г. в России зарегистрирован первый HER2-ингибитор нового поколения — конъюгат антитело-цито-

статик трастузумаб эмтанзин — T-DM1 (кадсила). В состав препарата входят трастузумаб и цитотоксический агент эмтанзин, стабилизирующий микротрубочки и способный ингибировать деление клеток и индуцировать их гибель [27]. Механизм действия T-DM1 заключается в следующем. Препарат достигает HER2-положительной опухолевой клетки-мишени и специфически связывается с HER2-рецептором. Цитотоксический агент (эмтанзин) высвобождается внутрь опухолевой клетки, воздействуя таким образом исключительно на опухолевые очаги [28]. В свое время данный подход был прорывом в области биотехнологий. В крупном международном рандомизированном открытом исследовании III фазы EMILIA сравнивали эффективность трастузумаба эмтанзина в режиме монотерапии и комбинации лапатиниба и капецитабина во 2-й линии анти-HER2-терапии. Результаты исследования послужили основанием для регистрации T-DM1 как препарата 2-й линии для лечения распространенного HER2-положительного рака молочной железы [29].

В настоящее время T-DM1 применяется только при раке молочной железы и не является агностическим, поэтому его использование при других злокачественных новообразованиях с гиперэкспрессией HER2 является терапией не по показаниям (off-label).

Длительное время оставался открытым вопрос о лечении опухолей с различными уровнями экспрессии белка HER2 (1–2+) и опухолей FISH– (HER2-low), так как ни ингибиторы тирозинкиназы, ни моноклональные антитела, ни конъюгат T-DM1 не продемонстрировали клиническую эффективность в отношении данных новообразований, в связи с чем такая ситуация расценивалась как отсутствие экспрессии HER2.

Настоящим прорывом в лечении опухолей HER2-low стало открытие трастузумаба дерукстекана (T-DXd), который является конъюгатом нового поколения — антитело-цитостатик. В ходе исследования DESTINY-PanTumor02 выявлена эффективность применения T-DXd при HER2-положительных опухолях [30]. В этой работе оценивалась эффективность T-DXd (в дозе 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед) при местно-распространенном или диссеминированном HER2-положительном (3+/2+) раке молочной железы и желудка, немелкоклеточном раке легкого с мутацией *HER2*, солидных опухолях с экспрессией HER2.

В исследовании приняли участие 267 пациентов, в том числе больные, которым ранее проведена системная анти-HER2-терапия, рандомизированные на группы по локализации злокачественного процесса: рака эндометрия, шейки матки, яичников, мочевого пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы, слюнных желез и др. Медиана наблюдения составила 12,7 мес, частота объективного ответа в общей популяции — 37,1 % ($n = 99$) (95 % доверительный интервал (ДИ) 31,3–43,2). Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась равной 11,3 мес (95 % ДИ 9,6–17,8), медиана общей выживаемости — 13,4 мес (95 % ДИ 11,9–15,5). Нежелательные явления III степени тяжести по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 5.0, связанные с приемом препарата, наблюдались у 40,8 % пациентов. В 10,5 % случаев диагностировано интерстициальное заболевание легких, связанное с лечением, в 3 случаях констатирована смерть.

Результаты этого глобального многоцентрового исследования II фазы продемонстрировали высокую клиническую эффективность T-DXd, обеспечивающую долгосрочную клиническую пользу для пациентов с солидными опухолями, экспрессирующими HER2, которым ранее не проводилось лечение. Наблюдаемый профиль безопасности, включая интерстициальное заболевание легких, соответствовал данным, полученным в ранее опубликованных исследованиях. Эти результаты свидетельствуют о противоопухолевой активности T-DXd при различных типах опухолей, что позволяет предположить потенциальную активность препарата и в отношении HER2-положительной протоковой аденокарциномы слюнных желез.

Еще в одном исследовании I фазы, проведенном в Японии, T-DXd также продемонстрировал высокие эффективность и безопасность при аденокарциноме слюнных желез с экспрессией HER2 [31]. В него вошли 17 пациентов с аденокарциномой слюнных желез, 14 из которых ранее получали анти-HER2-терапию, а 13 — лучевую терапию. Медиана наблюдения составила 12 (2,3–34,8) мес, частота объективного ответа за время наблюдения — 58,8 %, продолжительность ответа и выживаемость без прогрессирования — 17,6 и 20,5 мес соответственно. У 76,5 % пациентов побочные эффекты, связанные с лечением, соответствовали III и меньшей степени тяжести. Чаще всего отмечались снижение аппетита (94,1 % случаев), тошнота (88,2 % случаев), нейтропения (76,5 % случаев). Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких разной степени возникло у 5 (29,4 %) пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о клинических преимуществах применения анти-HER2-ингибиторов нового поколения при протоковой аденокарциноме слюнных желез, в том числе при опухолях с гипоекспрессией HER2. Однако необходимы дополнительные исследования для определения влияния этого вида терапии на общую выживаемость как при первичных, так и при диссеминированных опухолевых процессах.

Заключение

С учетом того, что протоковая аденокарцинома слюнных желез встречается довольно редко, выбор тактики лечения диссеминированных форм новообразований в настоящее время остается открытым и чрезвычайно актуальным.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность (вплоть до полного патоморфологического ответа) подхода с применением анти-HER2-таргетной терапии (трастузумаб) в комбинации с традиционной цитостатической терапией (доцетаксел, карбоплатин) у пациентов с диссеминированным HER2-положительным раком слюнных желез. Однако с учетом редкости данного гистологического типа опухолей необходимы дополнительные исследования для изучения отдаленных результатов анти-HER2-терапии у пациентов этой группы.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Jaehne M., Roeser K., Jaekel T. et al. Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report of 50 cases. *Cancer* 2005;103(12):2526–33. DOI: 10.1002/cncr.21116
2. Luukkaa H., Klemi P., Leivo I. et al. Salivary gland cancer in Finland 1991–96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol* 2005;125(2):207–14. DOI: 10.1080/00016480510003174
3. Barnes L., Rao U., Krause J. et al. Salivary duct carcinoma. Part I. A clinicopathologic evaluation and DNA image analysis of 13 cases with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78(1):64–73. DOI: 10.1016/0030-4220(94)90119-8
4. Laurie S.A., Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24(17):2673–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3025
5. Seifert G., Brocheriou C., Cardesa A., Eveson J.W. WHO international histological classification of tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract* 1990;186(5):555–81. DOI: 10.1016/S0344-0338(11)80220-7
6. Kleinsasser O., Klein H.J., Hubner G. Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 1968;192(1):100–5. (In German).
7. Scholl S., Beuzebec P., Pouillart P. Targeting HER2 in other tumor types. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 1):S81–7. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s81
8. Williams M.D., Roberts D., Blumenschein G.R. et al. Differential expression of hormonal and growth factor receptors in salivary duct carcinomas: biologic significance and potential role in therapeutic stratification of patients. *Am J Surg Pathol* 2007;31(11):1645–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180caa099
9. Otsuka K., Imanishi Y., Habu N. et al. Survival analysis and immunohistochemical study of HER-2 and AR (androgen receptor) expression in salivary duct carcinoma. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2013;116(9):1024–32. DOI: 10.3950/jibiinkoka.116.1024
10. Masubuchi T., Tada Y., Maruya S. et al. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2015;20(1):35–44. DOI: 10.1007/s10147-014-0674-6
11. Skálová A., Stárek J., Vanecek T. et al. Expression of HER2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology* 2003;42(4):348–56. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01600.x
12. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as firstline treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265–74. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.173
13. Nabili V., Tan J.W., Bhuta S. et al. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head Neck* 2007;29(10):907–12. DOI: 10.1002/hed.20614
14. Limaye S.A., Posner M.R., Krane J.F. et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct carcinoma. *Oncologist* 2013;18(3):294–300. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0369
15. Brandwein-Gensler M.S., Skalova A., Nagao T. Salivary duct carcinoma. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Ed. by L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. Lyon: IARC Press, 2005. Pp. 236–237.
16. Etges A., Pinto D.S., Kowalski L.P. et al. Salivary duct carcinoma: immunohistochemical profile of an aggressive salivary gland tumour. *J Clin Pathol* 2003;56(12):914–8. DOI: 10.1136/jcp.56.12.914
17. Haddad R., Colevas A.D., Krane J.F. et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol* 2003;39(7):724–7. DOI: 10.1016/s1368-8375(03)00097-6
18. Press M.F., Pike M.C., Hung G. et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994;54(21):5675–82.
19. Glisson B., Colevas A.D., Haddad R. et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):944–6. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-025
20. McKeage K., Perry C.M. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER-2. *Drugs* 2002;62(1):209–43. DOI: 10.2165/00003495-200262010-00008
21. Bell R. Ongoing trials with trastuzumab in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 1):S69–73. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_1.s69
22. Treish I., Schwartz R., Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(22):2063–79.
23. Baselga J. Clinical trials of Herceptin (trastuzumab). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 1):S18–24.
24. Baselga J. Clinical trials of single-agent trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2000;27(5, Suppl 9):20–6.
25. Vogel C., Cobleigh M., Tripathy et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719–26. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.3.719
26. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
27. Peddi P.F., Hurvitz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol* 2013;9(3):319–26. DOI: 10.2217/fon.13.7
28. Lambert J.M., Chari R.J. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer. *J Med Chem* 2014;57(16):6949–64. DOI: 10.1021/jm500766w
29. 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
30. Meric-Bernstam F., Makker V., Oaknin A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with her2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47–58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005
31. Takahashi S., Bando H., Kinoshita I. et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with human epidermal growth factor receptor 2-expressing salivary gland carcinoma: a pooled analysis of two phase I studies. *Jpn J Clin Oncol* 2024;54(4):434–43. DOI: 10.1093/jjco/hyad181

Вклад авторов

А.М. Мудунов, И.М. Гельфанд: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;
О.Д. Рыжова, М.Б. Пак: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;
А.С. Тараканова, И.О. Тараканов, А.С. Морозова, Х. Чэнь: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov, I.M. Gelfand: obtaining data for analysis of the obtained data, article writing, editing;
O.D. Ryzhova, M.B. Pak: analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, editing;
A.S. Tarakanova, I.O. Tarakanov, A.S. Morozova, H. Chen: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>
О.Д. Рыжова / O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
А.С. Тараканова / A.S. Tarakanova: <https://orcid.org/0009-0009-2014-1250>
И.О. Тараканов / I.O. Tarakanov: <https://orcid.org/0009-0008-3522-3040>
А.С. Морозова / A.S. Morozova: <https://orcid.org/0009-0009-7914-5539>
Х. Чэнь / H. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient signed informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 15.08.2025. **Принята к публикации:** 04.09.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.

Article submitted: 15.08.2025. **Accepted for publication:** 04.09.2025. **Published online:** 31.10.2025.