

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-42-47

## Результаты лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы при использовании схемы, включающей бевацизумаб, оксалиплатин и паклитаксел

О. В. Смирнова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1» Департамента здравоохранения Москвы, Россия  
<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

**Резюме:** Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием среди женщин. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой особый подтип, составляет 15% в структуре рака молочной железы, характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER-2 фактора. Для этого подтипа рака характерно агрессивное течение, преимущественное поражение молодых пациенток, неблагоприятный прогноз и высокий риск раннего прогрессирования заболевания с развитием отдаленных метастазов. Гетерогенность группы тройного негативного рака молочной железы, отсутствие привычных молекулярных мишеней для лекарственного воздействия (рецепторов гормонов и амплификации HER-2/neu) объясняет сложности в выборе тактики лечения. Менее 30% женщин с метастазами тройного негативного рака молочной железы живут более 5 лет. Все это указывает на необходимость в разработке новых схем противоопухолевой терапии, нехарактерных для других форм рака молочной железы, что позволит улучшить результаты лечения таких пациенток.

**Ключевые слова:** тройной негативный рак молочной железы, метастазы, химиотерапия, бевацизумаб, оксалиплатин, паклитаксел

В настоящее время рак молочной железы является самым часто диагностируемым злокачественным заболеванием среди женщин. В России число заболевших, у которых впервые выявлена злокачественная опухоль молочной железы, в течение последних 10 лет увеличивается в среднем на 3,6% ежегодно, причем более половины заболевших (53%) моложе 60 лет [1]. В США смертность от рака молочной железы снизилась почти на 40% за последние 30 лет в результате успехов в ранней диагностике и лекарственном лечении [2].

На основе молекулярно-генетических исследований были выделены 5 подтипов рака молочной железы, отличающихся по экспрессии рецепторов гормонов (эстрогена, прогестерона) и HER-2:

- люминальный А: ER (+) и/или PgR (+)/HER-2/neu (-);
- люминальный В: ER (+)/и/или PgR (+)/HER-2/neu (+);
- HER-2/neu (+) – нелюминальный: ER (-)/PgR (-)/HER-2/neu (+);
- тройной негативный: ER (-)/PgR (-)/HER-2/neu (-) [3].

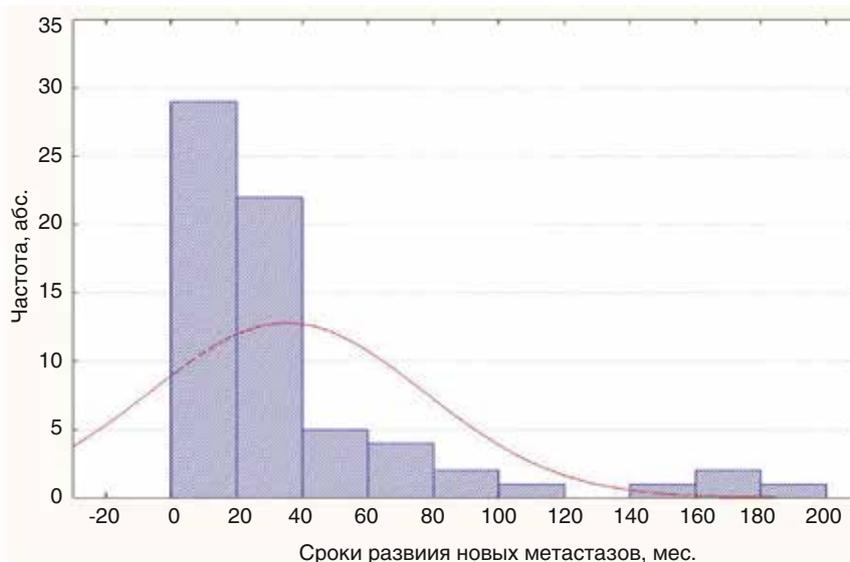
Тройной негативный рак молочной железы характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и амплификации HER-2, то есть основных опухолевых мишеней для лекарственного воздействия. ТНРМЖ составляет 15% от всей группы рака молочной железы, преимущественно встречается у молодых женщин, характеризуется агрессивным течением, ранним (в течение 3 лет от постановки диагноза) развитием местных и отдаленных метастазов с пораже-

нием висцеральных органов и/или поражением головного мозга [4].

Для ТНРМЖ характерна короткая безрецидивная и общая выживаемость по сравнению с другими подтипами рака молочной железы. Большинство пациенток умирают в течение 5 лет после постановки диагноза рака молочной железы [5]. Клинические исследования подтверждают, что общая выживаемость при метастазах тройного негативного рака молочной железы колеблется от 11 до 14 месяцев, что значительно короче, чем при других подтипах РМЖ [6, 7].

В последнее время выделяют другие генетические формы ТНРМЖ. Так, Lehmann с соавторами в 2011 г., основываясь на анализе генной экспрессии, описали 7 молекулярных подтипов тройного негативного рака молочной железы: базальноподобный 1 (BL1), базальноподобный 2 (BL2), иммуномодуляторный (IM), мезенхимальный (M), мезенхимальноподобный (MSL), люминальный андроген-рецепторный (LAR) и неклассифицируемый вариант (USN), что указывает на гетерогенность ТНРМЖ [8].

Выбор схемы лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы остается одной из главных проблем современной онкологии. До сих пор не разработаны единые стандарты лечения таких пациенток, режимы и схемы химиотерапии значительно различаются. Таким образом, разработка новых схем лекарственного лечения, нестандартных для других форм рака молочной железы, представляется актуальной



**Диаграмма 1.** Время до прогрессирования после окончания первичного лечения

задачей в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

В качестве одного из направлений в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы нами разработана новая высокоэффективная схема противоопухолевой терапии, включающая бевацизумаб, оксалиплатин и паклитаксел.

Бевацизумаб является гуманизированным противоопухолевым моноклональным антителом, которое препятствует процессу ангиогенеза за счет связывания с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и его нейтрализации. Бевацизумаб препятствует росту сети кровеносных сосудов, питающих ткани опухоли. Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях, в том числе при раке молочной железы [9].

Оксалиплатин является противоопухолевым средством, производным платины, способен быстро взаимодействовать с ДНК, образуя внутри- и межспиральные сшивки, что блокирует ее синтез и последующую репликацию. В настоящее время оксалиплатин начинает широко применяться не только при раке толстой, прямой кишки и яичников, но и при раке молочной железы. Установлена возможность получения противоопухолевого эффекта при лечении оксалиплатином больных раком молочной железы в случаях резистентности к антрациклинам [9].

Паклитаксел специфически связывается с бета-тубулином микротрубочек, нарушая процесс деполимеризации этого ключевого протеина, что приводит к подавлению нормальной динамической реорганизации сети микротрубочек, которая играет решающую роль во время интерфазы и без которой невозможно осуществление клеточных функций в фазе митоза. Кроме того, паклитаксел вызывает

образование аномальных пучков микротрубочек в течение всего клеточного цикла и образование нескольких центриолей во время митоза [9].

Цель работы – улучшение непосредственных результатов лечения больных с метастазами ТНРМЖ при применении новой схемы лекарственного лечения с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела, которая ранее в клинической практике не применялась.

## Материалы и методы

В работу была включена 21 пациентка с тройным негативным раком молочной железы. Диагноз «рак» был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим методами. Медиана возраста составила 54,0 (35–77) года.

Неoadъювантная химиотерапия была проведена 8 (38,1%) пациенткам из 21. Из них схемы с доксорубицином проведены 7 (87,5%) пациенткам.

20 (95%) пациенткам выполнено хирургическое лечение (1 больной в связи с исходной распространенностью заболевания хирургическое лечение не проводилось). Наиболее часто выполнялась мастэктомия по Мадден – 11 (55%) пациенткам из 20. 5 (25%) больным проведена мастэктомия по Пейти, 3 (15%) – радикальная резекция и 1 (5%) пациентке – мастэктомия по Холстеду.

13 (61,9%) из 21 пациентки назначалась адъювантная химиотерапия. 6 (46%) больным проведена адъювантная химиотерапия по схеме CAF, 3 (23%) пациентки получили химиотерапию по схеме AC, 3 (23%) больных – по схеме TAC, и схема «доцетаксел + цисплатин» проведена 1 (7,7%) пациентке.

3 (14,3%) из 21 пациентки получили как неoadъювантную, так и адъювантную химиотерапию.

13 (61,9%) пациенткам из 21 также была проведена лучевая терапия.

После манифестации прогрессирования заболевания больным выполнено комплексное обследование, включающее: клинические методы исследования; лабораторные методы обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на онкомаркер СА 15–3, анализ мочи, гистологическое и иммуногистохимическое исследование первичной опухоли и регионарных метастазов); методы визуализации метастазов (УЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ, рентгенография).

При оценке сроков прогрессирования было отмечено, что они колебались от 2 до 181 мес., медиана составила 21,8 мес. У четверти пациенток генерализация процесса выявлена в период 9,8 мес. (первый год наблюдения), еще у четверти – после 37,7 мес. (после 3-х лет наблюдения).

Как видно из диаграммы 1, наибольшая частота выявления прогрессирования приходилась на срок до 20 месяцев.

По результатам обследования больных было получено, что поражение одного органа наблюдалось у 13 (61,9%) пациенток, из них метастатическое поражение легких выявлено у 4 (30,8%) больных, отдаленных лимфоузлов – у 4 (30,8%) пациенток, костей – у 2 (15,4%) больных, поражение только печени наблюдалось в 7,7% случаев. У 8 (38%) из 21 пациентки имелось множественное поражение различных органов и тканей. В частности, метастазы в легкие и печень встречались у 1 (12,5%) больной, метастазы в легкие и кости диагностированы у 1 (12,5%) пациентки, метастатическое поражение легких и кожи/мягких тканей – у 1 (12,5%) больной, метастазы в легкие и отдаленные лимфоузлы – у 1 (12,5%) пациентки, метастазы в печень, кожу и мягкие ткани – у 1 (12,5%) больной, метастазы в печень и отдаленные лимфоузлы выявлены у 1 (12,5%) пациентки. Множественные метастазы в кожу, мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы диагностированы у 1 (12,5%) больной, метастазы в легкие, печень, лимфоузлы – также у 1 (12,5%) пациентки.

Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после изучения распределения признака и сравнения его с распределением Гаусса по критерию Колмогорова-Смирнова. Для числовых признаков с распределением, соответствующим распределению Гаусса, рассчитывали средние значения числовых признаков, стандартную ошибку среднего. Достоверность различий  $P$  рассчитывали дискриминантным анализом. При количестве групп более двух  $P$  рассчитывали с учетом множественности сравнений (по критерию Scheffe). Для признаков с распределением, значительно отличающимся от нормального, рассчитывали медиану, квартили и применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal-Wallis Anova & Mediantest при количестве сравниваемых групп более

двух и Mann-Whitney при сопоставлении двух групп). При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета  $P$  использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Проводили корреляционный анализ Spearman с расчетом коэффициента корреляции ( $r_s$ ) и уровня его значимости. Выживаемость больных рассчитывали методом Kaplan-Maier, различия выживаемости оценивали методом Log-Rank. Множественный анализ нескольких факторов проводили методом Proportionalhazard (Cox) regression Model. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований» [10].

## Результаты исследования

В качестве 1 линии химиотерапии 21 больной по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы проводилась химиотерапия с включением бевацизумаба 10 мг/кг + оксалиплатина 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1 день и паклитаксела 135 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно во 2 день. Интервал между курсами – 3 недели.

Число курсов колебалось от 4 до 8. В 66,7% было проведено 6–8 курсов химиотерапии, в 33,33% случаев – 4 курса.

Оценка непосредственного лечебного эффекта проводилась после 2-х, 4-х, 6-и и последующих курсов химиотерапии.

Данные о лечебном эффекте схемы химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела представлены в табл. 1.

Контроль заболевания, полная, частичная регрессия и стабилизация опухолевого процесса зарегистрированы у 14 (66,7%) больных. Полная регрессия метастазов была отмечена у 6/21 (28,6%) пациенток.

Длительность ремиссии колебалась при полном эффекте от 4 до 12 месяцев (в среднем 8 месяцев); при частичном эффекте – от 1 до 7 месяцев (в среднем 4 месяца).

Медиана времени до прогрессирования при полном эффекте составила 7 месяцев, а при частичном эффекте – 3, 4 месяца.

**Таблица 1.** Непосредственный эффект 1 линии химиотерапии

Объективный эффект	Число больных
Полный	6/21 (28,6%)
Частичный	7/21 (33,3%)
Стабилизация	1/21 (4,8%)
Прогрессирование	7/21 (33,3%)

Таблица 2. Непосредственный эффект химиотерапии при метастазах в легкие

Объективный эффект	Число больных с метастазами в легкие без вовлечения других органов (n=4)	Число больных с метастазами в легкие с вовлечением других органов (n=5)
Полный	1 (25%)	1 (20%)
Частичный	-	2 (40%)
Прогрессирование	3 (75%)	2 (40%)

Таблица 3. Непосредственный эффект химиотерапии при метастазах в печень

Объективный эффект	Число больных с метастазами в печень без вовлечения других органов (n=1)	Число больных с метастазами в печень с вовлечением других органов (n=4)
Полный	-	-
Частичный	-	1 (25%)
Прогрессирование	1 (100%)	3 (75%)

Таблица 4. Непосредственный эффект при метастазах в кости

Объективный эффект	Число больных с метастазами в кости без вовлечения других органов (n=2)	Число больных с метастазами в кости и легкие (n=1)
Полный	-	-
Частичный	1 (50%)	1 (100%)
Прогрессирование	1 (50%)	-

Таблица 5. Непосредственный эффект при метастазах в кожу и мягкие ткани

Объективный эффект	Число больных с метастазами в кожу и мягкие ткани без вовлечения других органов (n=2)	Число больных с метастазами в кожу и мягкие ткани с вовлечением других органов (n=3)
Полный	1 (50%)	2 (66,7%)
Частичный	1 (50%)	1 (33,3%)
Прогрессирование	-	-

Таблица 6. Непосредственный эффект при метастазах в лимфоузлы

Объективный эффект	Число больных с метастазами в лимфоузлы без вовлечения других органов (n=4)	Число больных с метастазами в лимфоузлы с вовлечением других органов (n=4)
Полный	3 (75%)	3 (75%)
Частичный	1 (25%)	-
Прогрессирование	-	1 (25%)

Кроме оценки общего непосредственного эффекта химиотерапии, был проведен анализ чувствительности метастазов в зависимости от их локализации.

Метастатическое поражение легких было диагностировано у 9 (42,8%) пациенток, из них у 4 (44,4%) больных имелись метастазы в легкие без вовлечения других органов, а у 5 (55,5%) больных – метастатическое поражение легких в сочетании с поражением других органов и тканей. Была проведена оценка непосредственного эффекта химиотерапии на метастазы в легкие, что представлено в табл. 2.

Таким образом, метастазы в легкие как при сочетанном поражении других органов, так и без него, оказались чувствительными в 44,4% случаев при применении схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел».

Метастазы в печень выявлены у 5 (23,8%) больных, из них у 4 (80%) пациенток – в сочетании с метастатическим поражением других органов, у 1 (20%) больной – без вовлечения других органов и тканей (табл. 3).

Таким образом, метастазы в печень как при сочетанном поражении других органов, так и без него, оказались нечувствительными к схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел».

У 3/21 (14,3%) пациенток имелись метастазы в кости, из них у 2 (66,7%) больных диагностировано метастатическое поражение костей без вовлечения других органов, а у 1 (33,3%) больной – сочетанное поражение костей и легких (табл. 4).

При метастазах в кости отмечена их частичная регрессия по данным обследования (остеосцинтиграфия, МРТ) у 2 больных.

Небольшое число больных с метастазами в печень и кости не позволяет высказаться об эффективности данной схемы химиотерапии. Однако указывает, что в отдельных случаях удается добиться частичной регрессии.

Метастатическое поражение кожи и мягких тканей выявлено у 5 (23,8%) пациенток, из них у 3 (60%) больных –

в сочетании с метастатическим поражением других органов, у 2 (40%) пациенток – без вовлечения других органов и тканей (табл. 5).

Таким образом, метастазы в кожу и мягкие ткани как при сочетанном поражении других органов, так и без него, оказались высокочувствительными к химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел», что позволяет добиться непосредственного эффекта в 100% случаев.

Метастазы в отдаленные лимфоузлы имелись у 8 (38,1%) пациенток, из них у 4 (50%) больных – в сочетании с поражением других органов и тканей, у 4 (50%) пациенток выявлено поражение лимфоузлов без вовлечения других органов. Непосредственный эффект при метастазах в лимфоузлы представлен в табл. 6.

Следует отметить высокую чувствительность метастазов в лимфоузлы к химиотерапии «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел».

Из токсических реакций при применении схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» были отмечены нейротоксичность 1–3 ст. у 16/21 (76,2%) пациенток, нейтропения 3–4 ст. у 2/21 (9,5%) больных, тромбоцитопения 1 ст. у 1/21 (4,8%) пациентки, анемия 1–2 ст. у 5/21 (23,8%) больных, тошнота/рвота 1–2 ст. у 1/21 (4,8%) пациентки.

## Обсуждение

Тройной негативный рак молочной железы является агрессивным подтипом опухоли с высоким риском прогрессирования заболевания, ранним поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Учитывая значительную молекулярную гетерогенность, интересным направлением в развитии лекарственной терапии метастазов ТНРМЖ является изучение нетипичных для лечения рака молочной железы схем.

## Информация об авторах

**Ольга В. Смирнова**, заочный аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; врач-онколог химиотерапевтического отделения стационара Онкологического Клинического Диспансера № 1, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

Как видно из представленных результатов, лекарственное лечение с использованием новой схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» показало высокую эффективность у пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы. В нашем исследовании при назначении новой схемы в качестве I линии объективный эффект составил около 67%, причем полный эффект наблюдался в 29% случаев. Среднее время до прогрессирования составило 8 мес. при полном эффекте и 4 мес. при частичном эффекте.

Наибольшая чувствительность к химиотерапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела зарегистрирована при метастазах в кожу, мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы. Метастазы в легкие оказались чувствительными к проводимому лечению в 44% случаев. Кроме того, отмечается лечебный эффект при метастазах в кости и печень в отдельных случаях.

Токсичность при назначении схемы с бевацизумабом, оксалиплатином и паклитакселом была приемлемой и легко переносимой больными.

Учитывая небольшое число больных в исследуемой группе, окончательно высказаться об эффективности разработанной схемы не представляется возможным. Данное исследование демонстрирует общую тенденцию к улучшению результатов лечения мТНРМЖ при применении новых схем противоопухолевой терапии, нехарактерных для других подтипов РМЖ. Безусловно, требуется дальнейшее накопление материала с целью формулировки окончательного вывода о чувствительности или резистентности пациенток с мТНРМЖ к схеме противоопухолевой терапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела.

Необходимы дальнейшие исследования непосредственной эффективности новых схем лекарственного лечения, в том числе с внедрением в широкую практику иммунных агентов, таких как пембролизумаб и атезолизумаб в монотерапии и в сочетании с химиотерапией.

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-42-47

**For citation:** Smirnova O.V. The results of a study of chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin and paclitaxel in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Malignant Tumours* 2017; 4: 42–47. (In Russ.)

## The results of a study of chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin and paclitaxel in patients with metastatic triple negative breast cancer

O. V. Smirnova<sup>1,2</sup>

Clinical Oncology Dispensary No. 1 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia  
A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Abstract:** Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed cancer among women. Triple negative breast cancer (TNBC) is a special subtype of BC, representing 15% of all breast cancers, is characterized by the absence of receptors to estrogen, progesterone and expression of HER-2 growth factor. This subtype carries an aggressive course, more frequently affects younger patients, a poor prognosis and a high risk of early recurrence with development of metastases. The heterogeneity of the disease and the absence of well-known molecular targets (hormone receptors and amplification of HER-2/neu) explains the complicity in choosing the optimal therapeutics regimens. Less than 30% of women with metastatic TNBC survive 5 years. There is a major need to develop new effective treatment options for patients with this aggressive subtype of breast cancer, that would lead to improve patient outcome.

**Keywords:** triple-negative breast cancer, metastases, chemotherapy, bevacizumab, oxaliplatin, paclitaxel

### Information about the authors

**Olga V. Smirnova**, MD, PhD student, Clinical Oncology Dispensary No. 1; Department of Oncology and Radiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

### Литература • References

1. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, С. 38–43. [Chissov V. I., Dar'yalova S. L. *Onkologiya*, Moscow: GEOTAR-Media, 2009, pp. 38–43 (In Russ.).]
2. American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures*, Atlanta: American Cancer Society, 2016.
3. Prat A., Perou C. M. et al. Molecular stratification of triple negative breast cancer, *Mol. Oncol.*, 2010.
4. rvin W. J. Jr, Carey L. A. What is triple-negative breast cancer? *Eur. J. Cancer.*, 2008, Vol. 44 (18), pp. 2799–2805.
5. Dent R., Trudeau M., Pritchard A. L., Eklund A. C. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence, *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, pp. 4429–4434.
6. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Danso M. A. et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 32, pp. 3840–3847.
7. Twelves C., Cortes J., Vahdat L. et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2014, Vol. 148, pp. 553–561.
8. Lehmann B. D., Bauer J. A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies, *J. Clin. Invest.*, 2011, Vol. 121, pp. 2750–2767.
9. Гарин А. М., Базин И. С. Справочник по лекарственной терапии солидных опухолей. М.: ИНФОТЕХ; ЛЕКСПУС, 2015. С. 50–100. [Garin A. M., Bazin I. S. *Spravochnik po lekarstvennoy terapii solidnykh opukholey*, Moscow: INFOTEKH; LEKSRUS, 2015, pp. 50–100 (In Russ.).]
10. ICH Guidelines, *Good Clin. Pract. J.*, 1998, Vol. 5, No. 4, pp. 27–37.