

На правах рукописи

СМИРНОВА Ольга Владимировна

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ТРОЙНОГО
НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – Онкология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Генс Гелена Петровна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Бяхов Михаил Юрьевич**,
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, профессор **Летягин Виктор Павлович**,
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, хирургическое отделение №5 опухолей молочных желез, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства Здравоохранения Российской Федерации»

Защита диссертации состоится «27» января 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте: www.rncrr.ru

Автореферат разослан «___» декабря 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой опухолью женщин всех стран мира. Заболеваемость РМЖ в России в 2017 году составила 70 569 в абсолютном значении, из них 37,2% случаев приходится на III-IV стадии заболевания, что приводит к высоким показателям смертности. В структуре смертности женского населения рак молочной железы также находится на первом месте, составляя 21,1% [Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., 2018]. Летальность на первом году жизни с момента установления диагноза достигает 8,7%, что обусловлено прогрессированием рака молочной железы.

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, с различным патогенезом и включает в себя несколько уникальных и различных подтипов. В течение многих десятилетий во всем мире использовалась классификация рака молочной железы по системе TNM, которая отражала количественные характеристики опухоли, размеры первичной опухоли, число регионарных метастазов и наличие отдаленных метастазов. В какой-то степени эти количественные характеристики указывали на биологическую степень злокачественности опухоли.

С развитием молекулярно-генетических исследований было выделено несколько биологически различных форм этого заболевания. Данная молекулярно-генетическая классификация стала активно использоваться в клинике для персонализации лечения и изучения новых методов терапии. Согласно этой классификации, выделяют следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии: люминальный А, люминальный В (HER2-позитивный и HER2-негативный), HER2-позитивный нелюминальный и тройной негативный варианты [Perou C. M., 2010].

Частота тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) составляет 10-24% среди всех подтипов рака молочной железы [Chavez K. J., Garimella S. V., Lipkowitz S. et al., 2010].

Гистологически в большинстве случаев ТНРМЖ представлен протоковым вариантом, реже – смешанным тубулярным, метапластическим или медулярным. Для тройного негативного рака молочной железы характерны низкая степень дифференцировки, выраженный клеточный полиморфизм, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, отсутствие образования микротрубочек, высокий митотический индекс, большое количество клеток в состоянии апоптоза, скудное содержание стромы, центральные или угревидные некрозы, четкие границы инвазии [Weigelt B., Mackay A., A`Hern R. et al., 2010].

Тройной негативный рак молочной железы отличается от других подтипов рака молочной железы отсутствием рецепторов эстрогена (ЭР), прогестерона (ПгР) и экспрессии HER-2/neu. ТНРМЖ характеризуется агрессивным течением, ранним появлением метастазов в регионарных лимфоузлах и внутренних органах и, как следствие, высокой смертностью. Для тройного негативного РМЖ характерно частое метастатическое поражение головного мозга и легких, реже – костей и печени, что может указывать на специфические механизмы диссеминации опухоли [Coughlin S. S., Ekwueme D. U., 2009].

Отсутствие в опухоли рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2/neu существенно снижает эффективность терапии больных с этим подтипом РМЖ в целом, и на сегодняшний день лечение ограничивается химиотерапией. Однако, до сих пор для лечения тройного

негативного варианта не определен какой-либо предпочтительный режим противоопухолевой терапии [O`Shaughnessy J., Schwartzberg L. Danso M. A. et al., 2014].

Результаты лечения больных этим подтипом рака молочной железы значительно хуже, чем при других типах опухоли. В связи с высоким темпом роста опухоли и раннего метастазирования, которые обуславливают неблагоприятный прогноз, основным направлением научного поиска является разработка новых эффективных схем противоопухолевой терапии.

Исследование и внедрение в практику новых схем и режимов лекарственной терапии больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы позволит улучшить результаты лечения пациенток с этой неблагоприятной формой опухоли молочной железы.

Цель исследования

Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с тройным негативным раком молочной железы с метастазами в различные органы и ткани.

Достижение данной цели предполагало решение следующих **задач исследования:**

1. Разработать эффективные схемы и режимы лекарственной терапии больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

2. Изучить непосредственную эффективность различных схем лекарственной терапии в зависимости от локализации отдаленных метастазов.

3. Оценить токсичность химиопрепаратов, применяемых в различных схемах лекарственной терапии.

4. Проанализировать безрецидивную и общую выживаемость после лекарственной терапии больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Научная новизна результатов исследования

Впервые разработана и изучена эффективность новой схемы химиотерапии с включением бевацизумаба 10 мг/кг внутривенно капельно, оксалиплатина 75 мг/м² внутривенно капельно (1 день) и паклитаксела 135 мг/м² внутривенно капельно (2 день) – курсы каждые 3 недели – у пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Продемонстрирована более высокая непосредственная эффективность, безрецидивная и общая выживаемость при применении новой схемы противоопухолевой терапии «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» по сравнению с традиционными схемами, ТАС, САФ и ПЦ (паклитаксел+цисплатин).

Показана различная чувствительность метастазов тройного негативного рака молочной железы к схемам противоопухолевой терапии в зависимости от их локализации.

Доказана эффективность и целесообразность II, III и последующих линий химиотерапии при лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Практическая значимость работы

Назначение новой схемы противоопухолевой терапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела для лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной в качестве I линии позволяет достичь наибольшей эффективности лечения.

Доказанная исследованием высокая эффективность применения схемы «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Применение новой схемы, по сравнению с такими традиционными схемами, как ТАС, САФ, «паклитаксел+цисплатин», приводит к улучшению показателей безрецидивной и общей выживаемости, уменьшению риска смерти пациенток.

Полученные результаты могут быть рекомендованы для использования в клинической практике для лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы, как в специализированных стационарах, так и амбулаторно, учитывая минимальную токсичность новой схемы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработана новая эффективная схема с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела, которая оказалась наиболее эффективной в качестве I и II линии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

2. Токсичность схемы «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» переносима, что позволяет использовать ее в амбулаторных условиях.

3. Использование новой схемы химиотерапии «бевацизумаб, оксалиплатин и паклитаксел» способствует достижению более высоких показателей безрецидивной (7 мес) и общей выживаемости (18,5 мес), чем при применении остальных схем.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в химиотерапевтическом отделении стационара и отделении амбулаторной химиотерапии дневного стационара ГБУЗ «Городской клинической онкологической больницы №1 ДЗМ».

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXXVII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова в 2015 году, IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии в 2016 году, II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи» в 2016 году, XXXIX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова в 2017 году, Клиническом форуме «Женское Здоровье. Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения опухолей женской репродуктивной системы» в 2017 году, XI Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии в 2018 году.

Апробация диссертационной работы состоялась 20.03.2019 года на совместном заседании кафедры онкологии и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, химиотерапевтического отделения стационара, отделения амбулаторной химиотерапии дневного стационара, онкологического отделения №1, онкологического отделения №3 ГБУЗ «Городской Клинической Онкологической Больницы №1 Департамента Здравоохранения Города Москвы».

Публикации

По материалам проведенного исследования опубликовано 10 научных работ в центральной и международной печати, в том числе 5 статей в журналах, определенных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, в которых отражены результаты и выводы диссертационного исследования. Материалы диссертационного исследования были доложены на Клиническом форуме «Женское Здоровье. Форум экспертов по вопросам диагностики и лечения опухолей женской репродуктивной системы» в 2017 г.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 странице печатного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 40 таблиц и 12 диаграмм. Список использованной литературы включает 82 источника, из которых 10 публикаций отечественных авторов и 72 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

В работе проанализированы сведения о 86 больных с тройным негативным раком молочной железы, которым на различных этапах проводилось специальное лечение. В работе приведена общая характеристика пациенток до включения их в протокол исследования.

При первичной постановке диагноза рака молочной железы у 21 (24,4%) больной не было выявлено метастазов в регионарные и отдаленные лимфоузлы (N_0M_0). У 45 (52,3%) пациенток диагностированы метастазы в регионарные лимфоузлы (N_1, N_{2-3}). Следует отметить, что у 20 (23%) из 86 больных исходно была диагностирована 4 стадия заболевания, то есть на момент выявления первичной опухоли имелись отдаленные метастазы.

Иммуногистохимическое исследование первичной опухоли выполнено 86 пациенткам, определение показателя индекса Ki-67 проведено 83 (96%) больным (трем пациенткам диагноз рака молочной железы поставлен до 2000 года). Показатель индекса пролиферативной активности Ki-67 был в пределах от 7 до 95%.

Предоперационная химиотерапия была проведена 29 (33,7%) из 86 пациенток. Наиболее часто проводилась химиотерапия с включением доксорубина (схемы AC, CAF и FAC). Предоперационную химиотерапию назначали преимущественно больным первично-распространенным раком молочной железы. Непосредственный объективный эффект в виде уменьшения размеров первичной опухоли и/или метастатических узлов после проведения предоперационной химиотерапии был зарегистрирован у 22 (76%) из 29 больных.

Радикальная операция (модификации радикальной мастэктомии или радикальной резекции) в плане реализации комбинированного или комплексного лечения проведена 73 из 86 больных, что составило 84,9%. Наиболее часто выполнялась мастэктомия по Мадден – 45 (52,3%) из 86 больных. 18 (20,9%) пациенткам проведена мастэктомия по Пейти, 9 (10,5%) больным – радикальная резекция и 1 (1,1%) пациентке – мастэктомия по Холстеду. Следует отметить, что из 9 (45%) больных с IV стадией заболевания 4 (44,4%) пациенткам выполнена мастэктомия по Мадден, 4-м (44,4%) больным – мастэктомия по Пейти и 1 (11,1%) пациентки – мастэктомия по Холстеду.

При гистологическом исследовании операционного материала всех оперированных больных у 38% из них отмечен лечебный патоморфоз 4-й степени, у 35% - 3 степени, в 17% - 2 степени, в 10% - 1 степени. Таким образом, при проведении предоперационной химиотерапии частота выявления лекарственного патоморфоза 3-4 степени колебалась от 35 до 38%, что указывает на высокую чувствительность опухоли к противоопухолевой лекарственной терапии.

Адьювантная химиотерапия была проведена 42 (48,8%) из 86 больных. При рассмотрении частоты назначения адьювантной химиотерапии было отмечено назначение ее преимущественно больным со II-III стадиями. Частота проведения адьювантной

химиотерапии колебалась от 55% при Pa стадии до 80% при IIIc стадии. Из 42 больных адьювантная полихимиотерапия с включением доксорубина (схемы AC, TAC, CAF, «паклитаксел+доксорубин») была проведена 34 (80,9%) пациенткам.

Лучевая терапия была проведена 40 из 86 больным, что составило 46,5%. Гамматерапия осуществлена после проведения предоперационной и/или адьювантной химиотерапии и хирургического вмешательства. При 1 и 2a стадиях в большинстве случаев (75%) лучевая терапия не назначалась. Лучевая терапия была проведена при 2b стадии 12 (92%) больным, при 3a стадии 7 (70%) пациенткам, при 3c стадии – 2 (40%) больным. При первично диагностированной 4 стадии заболевания лучевая терапия проведена 8 (40%) из 20 пациенток.

Таким образом, в исследование были включены 86 больных, которым до включения в исследование проводилась пред- и послеоперационная химиотерапия, хирургическое лечение и лучевая терапия, и у которых в различные сроки наблюдения были диагностированы множественные метастазы в различные органы и ткани.

В наше исследование (2014-2018 гг) были включены 20 из 86 пациенток с первично диагностированной 4 стадией заболевания и остальные 66 больных при манифестации у них прогрессирования заболевания после окончания первичного комбинированного лечения.

При оценке сроков манифестации прогрессирования у 66 (76,7%) из общей группы 86 больных было отмечено, что медиана безрецидивной выживаемости составила 21,8 мес (2,0-181,1 мес). У четверти пациенток генерализация опухолевого процесса выявлена в период 9,8 мес (первый год наблюдения), еще у четверти – после 37,7 мес (после 3-х лет наблюдения). Данные о сроках выявления отдаленных метастазов у 66 больных при прогрессировании заболевания представлены на диаграмме 1.

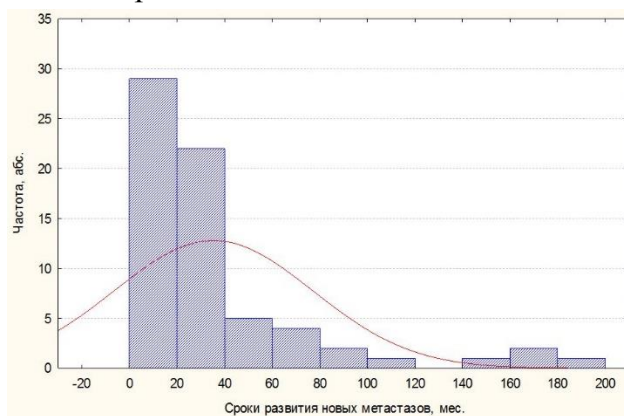


Диаграмма 1 – Распределение сроков манифестации прогрессирования у больных

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

Больные включались в исследование методом случайной выборки по мере обращения и были распределены на 4 группы. На диаграмме 2 указано число больных в каждой группе.

Как видно из диаграммы 2, численный состав групп был примерно одинаковым.

По возрасту пациенток также не было различий в группах. Медиана возраста составила 53,9 лет.

У подавляющего большинства больных всех четырех групп величина показателя индекса пролиферативной активности была выше минимального значения в 14%, что указывает на высокую пролиферативную активность опухоли молочной железы. Значение показателя

индекса пролиферативной активности Ki-67 более 14% было зарегистрировано у 76 (91,5%) из 83 пациенток.

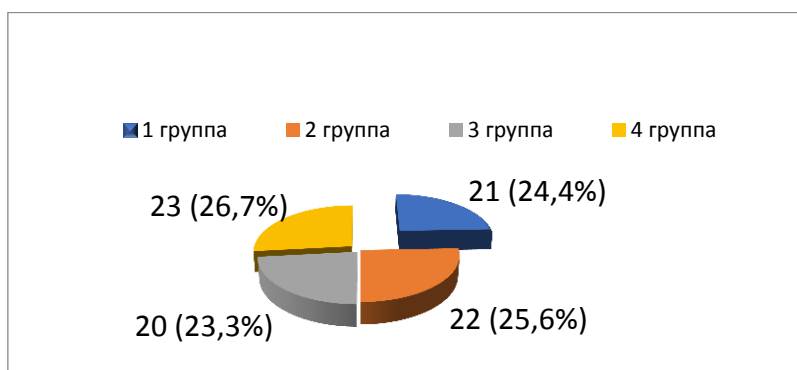


Диаграмма 2 – Распределение больных с тройным негативным раком молочной железы по группам

20 (23,3%) из 86 больных с первично диагностированным генерализованным раком молочной железы также были распределены по 4 группам.

Таблица 1 – Число больных с 4 стадией заболевания на момент диагностики первичной опухоли по группам

Группа	N	Число больных с 4 стадией заболевания
1	21	5 (23,8%)
2	22	4 (18,2%)
3	20	6 (30,0%)
4	23	5 (21,7%)
Всего	86	20

Как видно из таблицы 1 число больных с 4 стадией заболевания на момент постановки диагноза практически не различалось в четырех группах.

Сочетанное метастатическое поражение различных органов имело место у 8 (40%) из 20 больных с первично диагностированной 4 стадией заболевания.

Следует подчеркнуть, что наиболее часто гематогенные метастазы при тройном негативном раке молочной железы наблюдались в легких, печени и костях. С учетом задачи нашего исследования по оценке эффективности лекарственного лечения в зависимости от локализации метастазов, в таблице 2 представлены данные по локализации отдаленных метастазов у пациенток 4-х групп.

Как следует из таблицы 2, поражение одного органа наблюдалось довольно редко. Так, частота выявления метастатического поражения легких в группах колебалась от 4,5% до 19%, костей – от 4,5% до 20%, поражение только печени наблюдалось у 5% больных. Однако наиболее часто имело место множественное поражение различных органов и тканей.

Оценка объективного лечебного эффекта осуществлялась согласно критериям RECIST v1.1.

1) Полный эффект – это исчезновение всех основных очагов. Любой из увеличенных лимфатических узлов (основных или дополнительных) должен иметь короткую ось менее 10 мм.

2) Частичный эффект представляет собой уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30%.

3) Прогрессированием заболевания считается увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов, которая в абсолютном выражении составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов.

4) Стабилизацией заболевания является несоответствие критериям полного или частичного эффекта при отсутствии прогрессирования процесса.

Таблица 2 – Локализация метастазов и число больных по группам

Локализация метастазов	Общая группа N=86	1 группа N=21	2 группа N=22	3 группа N=20	4 группа N=23
Метастазы в легкие	8 (9,3%)	4 (19,0%)	1 (4,5%)	1 (5,0%)	2 (8,7%)
Метастазы в печень	3 (3,5%)	1 (4,8%)	-	1 (5,0%)	1 (4,3%)
Метастазы в кости	11 (12,7%)	2 (9,5%)	1 (4,5%)	4 (20,0%)	4 (17,4%)
Метастазы в кожу/мягкие ткани	5 (5,8%)	2 (9,5%)	2 (9,1%)	1 (5,0%)	-
Метастазы в лимфоузлы	11 (12,8%)	4 (19,0%)	4 (18,2%)	2 (10,0%)	1 (4,3%)
Метастазы в головной мозг	1 (1,2%)	-	-	-	1 (4,3%)
Мтс в легкие+печень	3 (3,5%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	1 (5,0%)	-
Мтс в легкие+кости	4 (4,7%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	-	2 (8,7%)
Мтс в легкие+кожу/мягкие ткани	4 (4,7%)	1 (4,8%)	-	1 (5,0%)	2 (8,7%)
Мтс в легкие+лимфоузлы	6 (7,0%)	1 (4,8%)	4 (18,2%)	-	1 (4,3%)
Мтс в легкие+головной мозг	1 (1,2%)	-	-	-	1 (4,3%)
Мтс в печень+кости	1 (1,2%)	-	-	1 (5,0%)	-
Мтс в печень+кожу/мягкие ткани	2 (2,3%)	1 (4,8%)	-	1 (5,0%)	-
Мтс в печень+лимфоузлы	1 (1,2%)	1 (4,8%)	-	-	-
Мтс в кости+кожу/мягкие ткани	2 (2,3%)	-	-	-	2 (8,7%)
Мтс в кости+лимфоузлы	3 (3,5%)	-	1 (4,5%)	2 (10,0%)	-
Мтс в кожу/мягкие ткани+лимфоузлы	7 (8,1%)	1 (4,8%)	4 (18,2%)	2 (10,0%)	-
Мтс в легкие+печень+кости	1 (1,2%)	-	-	-	1 (4,3%)
Мтс в легкие+печень+лимфоузлы	1 (1,2%)	1 (4,8%)	-	-	-
Мтс в легкие+кости+лимфоузлы	1 (1,2%)	-	-	-	1 (4,3%)
Мтс в легкие+кожу/мягкие ткани+лифоузлы	5 (5,8%)	-	2 (9,1%)	1 (5,0%)	2 (8,7%)
Мтс в печень+кости+кожу	1 (1,2%)	-	-	-	1 (4,3%)
Мтс в печень+кости+лимфоузлы	1 (1,2%)	-	-	1 (5,0%)	-
Мтс в печень+кожу+головной	1 (1,2%)	-	-	-	1 (4,3%)

МОЗГ					
Мтс в легкие+кости+кожу+лимфоузлы	2 (2,3%)	-	1 (4,5%)	1 (5,0%)	-
Всего пациенток с метастазами	86 (100%)	21 (100%)	22 (100%)	20 (100%)	23 (100%)

Основными клиническими показателями эффективности проводимой лекарственной терапии у больных являлись следующие показатели:

1) Частота объективных (непосредственных) результатов, рассчитанная как процент пациенток с полным или частичным ответом на лечение от общего числа больных.

2) Безрецидивная выживаемость (время до дальнейшего прогрессирования), которая рассчитывалась от начала проведения лекарственной терапии до диагностики дальнейшего прогрессирования заболевания.

3) Общая выживаемость, которая была рассчитана от начала проведения I линии химиотерапии до смерти больной.

Таким образом, была проведена оценка эффективности каждой линии лекарственной терапии у больных четырех исследуемых групп.

Для обобщения и анализа полученных результатов клинического исследования по лекарственному лечению больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы осуществлялся выбор приоритетных признаков для каждой больной и выполнялась его статистическая обработка с использованием распределения Гаусса и критерия Колмогорова-Смирнова, рассчитывались средние значения и отклонения от найденных величин.

При статистической обработке учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований», в частности, применялись:

– метод Kaplan-Maier для обработки данных по выживаемости больных, различия выживаемости оценивали методом Log-Rank. Различия во всех расчетах считали статистически значимыми при $p < 0,05$;

– метод Proportional hazard (Cox) regression model для множественного анализа нескольких факторов;

– подходы Kruskal-Wallis и Anova & Median test с учетом наличия четырех групп больных для анализа данных при наличии несвязанных признаков;

– корреляционный анализ Spearman с расчетом коэффициента корреляции (r_s) и уровня его значимости.

Результаты собственных исследований

Эффективность 1 линии химиотерапии при метастазах тройного негативного рака молочной железы

Главной целью исследования являлось изучение эффективности различных схем химиотерапии в 1 линии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Больным четырех групп были назначены четыре схемы противоопухолевой терапии.

Первая группа

Пациенткам по поводу метастазов в отдаленные органы и ткани была назначена новая разработанная нами схема с использованием бевацизумаба 10 мг/кг внутривенно капельно, оксалиплатина 75 мг/м² внутривенно капельно (1 день) и паклитаксела 135 мг/м² внутривенно

капельно (2 день). Интервал между курсами составил 21 день. Из 21 больной 14 пациенткам (66,7%) было проведено 6-8 курсов химиотерапии, 7 больным (33,3%) – 4 курса. Таким образом, 21 пациентке проведено суммарно 120 курсов химиотерапии по новой схеме, с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела.

Оценку непосредственных результатов лечения проводили после 4-х, 6-и и последующих курсов химиотерапии. Данные о распределении больных в зависимости от непосредственных результатов лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Непосредственная эффективность 1 линии химиотерапии в первой группе

Лечебный эффект	Количество больных	
	Абс. количество	%
Полный эффект	6	28,6
Частичный эффект	7	33,3
Стабилизация заболевания	1	4,8
Прогрессирование заболевания	7	33,3
Всего	21	100,0

Полная, частичная регрессия метастатических очагов и стабилизация заболевания зарегистрированы у 14 (66,7%) из 21 больной. Полная регрессия метастазов была отмечена у 6 (28,6%) из 21 пациентки. Контроль заболевания зарегистрирован в 66,7% случаев.

Длительность ремиссии при полном эффекте колебалась от 4 до 12 месяцев; а при частичном эффекте от 1 до 8 месяцев.

Медиана времени до прогрессирования при полном эффекте у 6 больных составила 7 мес, а при частичном эффекте – 3,4 мес.

Из токсических реакций химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» отмечена нейротоксичность 1-3 степени у 16 (76,2%) из 21 больной, нейтропения 3-4 степени у 2 (9,5%), тромбоцитопения 1 степени у 1 (4,8%), анемия 1-2 ст у 5 (23,8%), тошнота/рвота 1-2 ст у 1 (4,8%). Кардиотоксичности, приведшей к отмене лечения или редукции доз препаратов, отмечено не было.

Кроме оценки непосредственных результатов лечения у больных первой группы после проведения 1 линии химиотерапии, была изучена чувствительность метастазов в зависимости от локализации. Метастатическое поражение кожи и мягких тканей выявлено у 5 (23,8%) из 21 пациентки. Метастазы в кожу и мягкие ткани оказались высокочувствительными к химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел», что позволило достичь полной регрессии в 60% случаев и частичной у 40% пациенток. Следует отметить высокую чувствительность метастазов в лимфоузлы к 1 линии химиотерапии. Так, у 6 (75%) из 8 пациенток с метастазами тройного негативного рака в лимфоузлы была отмечена полная регрессия очагов. Анализ результатов лечения больных с метастатическим поражением легких по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» показал, что они оказались чувствительными в 44,4% случаев. При метастазах в кости отмечена частичная их регрессия у 2-х (66,7%) из 3-х больных. Метастазы в печень оказались малочувствительными к химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела. Таким образом, изученная схема противоопухолевой терапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела показала наибольшую эффективность у пациенток с метастазами в кожу, мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы.

Вторая группа

Пациенткам второй группы после прогрессирования тройного негативного рака молочной железы проводилась 1 линия химиотерапии по схеме ТАС: доцетаксел 75 мг/м² внутривенно капельно (1 день), доксорубин 60 мг/м² внутривенно струйно (1 день), циклофосфан 600 мг/м² внутривенно струйно (1 день). Интервал между курсами – 21 день.

Количество курсов химиотерапии колебалось от 2 до 7. Во 2 группе 15 (68,2%) из 22 больных было проведено от 5 до 7 курсов химиотерапии по схеме ТАС. Таким образом, 22 пациенткам проведено суммарно 109 курсов химиотерапии по схеме ТАС.

Распределение больных в зависимости от результатов лечения по схеме ТАС приведено в таблице 4.

Таблица 4 – Непосредственная эффективность 1 линии химиотерапии по схеме ТАС

Непосредственные результаты лечения	Количество больных	
	Абс. количество	%
Полный эффект	3	13,6
Частичный эффект	8	36,4
Стабилизация заболевания	3	13,6
Прогрессирование заболевания	8	36,4
Всего	22	100,0

Полный эффект после проведенной химиотерапии по схеме ТАС в виде полной регрессии метастатических узлов был отмечен у 3 (13,6%) из 22 больных в группе. С одинаковой частотой встречался как частичный (36,4%) ответ на лечение, так и прогрессирование заболевания (36,4%). Контроль заболевания (полная, частичная регрессия метастазов и стабилизация опухолевого процесса) зарегистрирован у 14 (63,6%) из 22 пациенток.

Длительность ремиссии колебалась при полном эффекте от 4 до 5 месяцев; а при частичном эффекте от 1 до 19 месяцев.

Медиана времени до прогрессирования у 3 (13,6%) больных при полном эффекте составила 4,6 месяца, а при частичном эффекте у 8 (36,4%) пациенток – 5,8 месяца. Следует отметить, что порога длительности частичной ремиссии в 19 месяцев достигла только одна пациентка, что объясняется исходным метастатическим поражением у нее лишь одной области (метастазы в парааортальные лимфоузлы). Этот случай привел к увеличению медианы до прогрессирования при частичном эффекте. Так, у остальных 7 больных медиана времени до прогрессирования при частичном эффекте составила 4,0 (1-10) мес.

Из токсических реакций химиотерапии по схеме ТАС из 22 пациенток второй группы отмечена нейтропения 1-2 степени у 5 (22,7%) больных, нейтропения 3-4 степени у 2 (9,1%) больных, нейротоксичность 1-2 степени у 4 (18,2%) пациенток, тромбоцитопения 1 степени у 5 (22,7%) пациенток, анемия 1-2 ст у 8 (36,4%) больных, тошнота/рвота 1-2 ст у 9 (40,9%) пациенток.

Был проведен анализ эффективности химиотерапии метастазов в зависимости от их локализации. Непосредственные результаты лечения в виде полной и частичной регрессии метастатических узлов после проведения 1 линии химиотерапии по схеме ТАС отмечены у 6 (66,7%) из 9 больных с метастазами в кожу и мягкие ткани, стабилизация заболевания – у 2 (22,2%) пациенток. Метастазы в лимфоузлы оказались чувствительными к проведенной в 1

линии химиотерапии по схеме ТАС у 9 (56,2%) из 16 пациенток. Однако полная регрессия наблюдалась только у 4 (25%) больных. Контроль заболевания у больных с метастазами в лимфоузлы (полная, частичная регрессия и стабилизация заболевания) зарегистрированы у 11 (68,7%) пациенток. Метастазы в легкие оказались чувствительными к химиотерапии по схеме ТАС у 4 (40%) больных. Метастазы в печень выявлены у 1 (4,6%) из 22 больных во второй группе, при этом у нее имелось и поражение легких. После химиотерапии по схеме ТАС в 1 линии не было достигнуто лечебного эффекта по метастазам в печень (частичный эффект по метастазам в легких). У 4 (18,2%) из 22 пациенток имелись метастазы в кости, после проведения химиотерапии по схеме ТАС у 2 (50%) из 4-х больных отмечена частичная регрессия костных очагов. Таким образом, проведение химиотерапии по схеме ТАС в 1 линии позволяет добиться непосредственного результата лечения в виде полной или частичной регрессии у больных с метастазами в легкие, кости, кожу и мягкие ткани.

Третья группа

Пациенткам третьей группы с метастазами тройного негативного рака молочной железы проведена 1 линия химиотерапии по схеме САФ: циклофосфан 500 мг/м² внутривенно капельно (1, 8 дни), доксорубин 50 мг/м² внутривенно струйно (1, 8 дни), 5-фторурацил 500 мг/м² внутривенно струйно (1, 8 дни). Курсы проводились с интервалом 4 недели.

Количество курсов химиотерапии по схеме САФ колебалось от 2 до 13. В 3 группе пациенткам с одинаковой частотой проведены 2, 3, 5 и 6 курсов (20,0%). Одна больная получила 13 курсов химиотерапии по схеме САФ. Таким образом, 20 пациенткам третьей группы было проведено суммарно 89 курсов химиотерапии по схеме САФ.

Распределение больных в зависимости от непосредственных результатов лечения представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Непосредственная эффективность 1 линии химиотерапии по схеме САФ

Непосредственные результаты лечения	Количество больных	
	Абс. количество	%
Полный эффект	-	-
Частичный эффект	4	20,0
Стабилизация заболевания	2	10,0
Прогрессирование заболевания	14	70,0
Всего	20	100,0

В большинстве случаев (у 70% пациенток) после проведения химиотерапии 1 линии по схеме САФ у больных в третьей группе выявлялось прогрессирование заболевания, полного эффекта не было достигнуто ни у одной больной. В 20% случаев имел место частичный регресс метастазов.

Длительность ремиссии колебалась при частичном эффекте от 1 до 8 месяцев.

Медиана безрецидивной выживаемости составила 4,5 месяца.

Из токсических реакций химиотерапии по схеме САФ из 20 больных третьей группы отмечали нейтропению 1-2 степени у 5 (25%) пациенток, тромбоцитопению 1 степени у 2 (10%) больных, анемию 1-2 ст у 4 (20%) пациенток и тошноту/рвоту 1-2 ст у 12 (60%) больных в группе. Кардиотоксичности отмечено не было.

Был проведен анализ чувствительности метастазов в зависимости от их локализации к химиотерапии по схеме САФ. Прогрессирование метастатического процесса имело место у 6 (85%) из 7 больных с тройным негативным раком молочной железы с метастазами в кожу и

мягкие ткани. Метастазы в лимфоузлы оказались практически малочувствительными к химиотерапии по схеме CAF. У 1 больной была выявлена полная регрессия метастазов в лимфоузлах, однако на этом фоне имело место дальнейшее прогрессирование метастатического процесса в костях. Метастазы в печень при сочетанном поражении других органов оказались умеренно чувствительными к химиотерапии по схеме CAF в 1 линии. У 1 больной удалось достигнуть полного лечебного эффекта в виде полной регрессии метастатических узлов в печени и прогрессирования метастазов в легких. При метастазах в кости не отмечена их чувствительность к химиотерапии 1 линии по схеме CAF (в 66,7% зарегистрировано прогрессирование метастатического процесса). Метастазы в легкие у больных с тройным негативным раком молочной железы оказались нечувствительными к химиотерапии по схеме CAF в 1 линии.

Четвертая группа

Пациенткам четвертой группы проведена 1 линия химиотерапии по схеме ПЦ: паклитаксел 135 мг/м² внутривенно капельно (1 день), цисплатин 75 мг/м² внутривенно капельно (2 день). Интервал между курсами – 21 день.

Количество курсов химиотерапии составляло от 2 до 8. В четвертой группе 11 (47,8%) пациенткам было проведено 6-8 курсов химиотерапии, 4-5 курсов проведены 8 (34,8%) больным. Таким образом, 82,6% пациенток было проведено 4 и более курсов, что позволило оценить эффективность схемы с включением цисплатина при метастатическом раке молочной железы. 23 больным в четвертой группе проведено суммарно 114 курсов химиотерапии по схеме, с включением цисплатина и паклитаксела.

Распределение больных в зависимости от непосредственных результатов лечения по схеме ПЦ в четвертой группе приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Непосредственная эффективность 1 линии химиотерапии по схеме ПЦ

Непосредственные результаты лечения	Количество больных	
	Абс. количество	%
Полный эффект	-	-
Частичный эффект	11	47,8
Стабилизация заболевания	3	13,0
Прогрессирование заболевания	9	39,1
Всего	23	100,0

После проведения химиотерапии первой линии по схеме «паклитаксел + цисплатин» контроль заболевания (частичная регрессия метастазов и стабилизация процесса) зарегистрирован у 14 (60,8%) больных.

Полного эффекта не было достигнуто.

В четвертой группе после проведения химиотерапии по схеме ПЦ медиана безрецидивной выживаемости составила 3,4 (1-8) мес.

Из токсических реакций химиотерапии по схеме ПЦ отмечали нейтропению 1-2 степени у 12 (52,2%) пациенток, нейтропению 3-4 степени у 5 (21,7%) больных, тромбоцитопению 1 степени у 7 (30,4%) пациенток, анемию 1-2 ст у 13 (56,5%) больных, 3-4 степени у 2 (8,7%) пациенток, нейротоксичность 1-2 степени у 5 (21,7%) и тошноту/рвоту 1-2 ст у 18 (78,3%) больных.

Была изучена чувствительность метастазов в зависимости от их локализации к химиотерапии по схеме «паклитаксел+цисплатин». Метастазы в кожу и мягкие ткани оказались высокочувствительными к химиотерапии по схеме «паклитаксел+цисплатин». Непосредственные результаты лечения в виде полной и частичной регрессии отмечены у 75% больных. Метастазы в лимфоузлы оказались чувствительными к химиотерапии по схеме ПЦ у 2 (40%) из 5 пациенток. После проведение химиотерапии по схеме ПЦ непосредственный эффект в виде частичной регрессии метастазов в легких был получен у 6 (50%) из 12 больных. После проведение химиотерапии по схеме ПЦ больным с метастазами в печень у одной больной зарегистрирована полная регрессия метастатических узлов в печени, у одной больной – стабилизация процесса, однако при этом отмечался рост метастазов других локализаций. Отмечена незначительная чувствительность к химиотерапии по схеме ПЦ у 3 (27,3%) из 11 больных с метастазами в кости. Стабилизация заболевания зарегистрирована у 5 (45%) из 11 пациенток. Таким образом, контроль заболевания (частичный эффект и стабилизация метастатического процесса) отмечен у 73% больных. После проведения химиотерапии по схеме ПЦ у 2 (66,6%) из 3 больных отмечен частичный эффект при метастазах в головной мозг. Таким образом, химиотерапия по схеме ПЦ позволила добиться непосредственного лечебного эффекта у 75% больных с метастазами в кожу и мягкие ткани и стабилизации заболевания при поражении костей.

Безрецидивная выживаемость больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы после проведения 1 линии химиотерапии

Дальнейшее наблюдение за 86 больными четырех групп после окончания 1 линии химиотерапии позволило выявить отличия в эффективности лечения различными схемами. Была проведена оценка показателя безрецидивной выживаемости после окончания 1 линии химиотерапии до момента диагностирования прогрессирования процесса, что отражено на диаграмме 3.

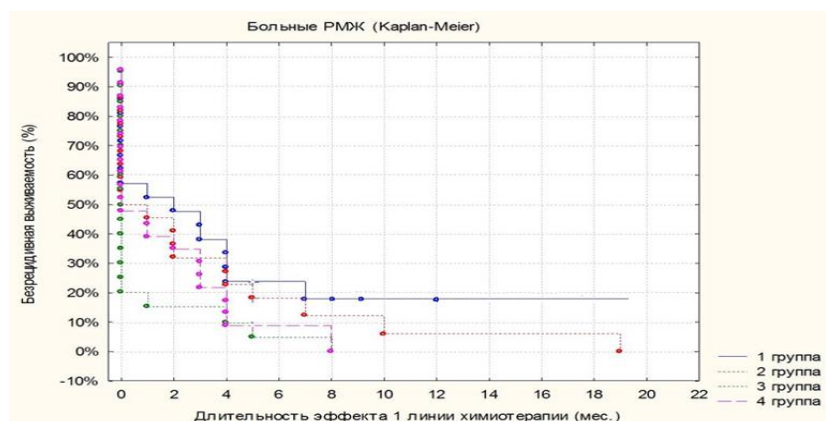


Диаграмма 3 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от различных схем химиотерапии

Отмечены отличия в показателях безрецидивной выживаемости среди групп ($p=0,09$), при этом данные по анализу сроков наступления прогрессирования у больных первой группы показывают достоверное удлинение ремиссии после проведения 1 линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» по сравнению с данными по трем остальным группам.

Прогрессирование заболевания в различные сроки после проведения 1 линии химиотерапии одной из четырех исследуемых схем было выявлено у 80 из 86 (93%) больных.

В таблице 7 представлены данные о распределении больных, достигших стойкой ремиссии заболевания после окончания 1 линии химиотерапии со сроками наблюдения до 20 месяцев.

Таблица 7 – Распределение больных, достигших ремиссии заболевания после проведения 1 линии химиотерапии, при сроках наблюдения до 20 месяцев

Группа	Количество больных в группе	Количество больных с ремиссией	
		Абс. количество	%
1 группа	21	4	19,0
2 группа	22	1	4,5
3 группа	20	-	-
4 группа	23	1	4,3
Всего	86	6	6,9

Как видно из таблицы 7 у 6 пациенток сохраняется стойкая ремиссия заболевания. Улучшение показателей безрецидивной выживаемости, таким образом, получены в 1 группе ($p=0,08$), где из 13 больных с полным и частичным эффектом после проведения 1 линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» четыре пациентки остаются в стойкой ремиссии со сроками наблюдения от 12 до 20 месяцев. Во второй группе из 11 больных с полученным после проведенного лечения полным и частичным лечебным эффектом одна пациентка оставалась в ремиссии до 20 мес. Из 11 больных с частичным эффектом в четвертой группе у 1 пациентки оставалась под наблюдением до 20 мес без выявления прогрессирования заболевания.

Была оценена продолжительность эффекта 1 линии химиотерапии по группам. Полученные данные по распределению больных четырех групп в зависимости от продолжительности эффекта 1 линии химиотерапии одной из четырех исследуемых схем при полном и частичном эффекте представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от лечебного эффекта

Группа	Количество больных в группе	Медиана времени до прогрессирования при полном эффекте (мес)	Медиана времени до прогрессирования при частичном эффекте (мес)
1 группа	21	7	4,0
2 группа	22	4,6	4,0
3 группа	20	-	4,5
4 группа	23	-	3,4

Таким образом, имеются достоверные различия в длительности эффекта 1 линии химиотерапии в первой и второй группах по сравнению с третьей и четвертой группами ($p<0,05$). В третьей и четвертой группе ни у одной больной не было достигнуто полного эффекта. Усредненное время безрецидивной выживаемости среди больных первой группы было статистически значимо больше, чем во второй группе, при полном эффекте.

Назначение химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» приводит к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости до 20 мес у 19% больных, что превышает показатели других групп в 4 раза. Эта тенденция имеет место и при изучении медианы времени до прогрессирования, так в первой группе она составила 7 месяцев, в других группах колебалась от 0 до 4,6 мес. Следовательно, предложенная и изученная схема полихимиотерапии с включением оксалиплатина, бевацизумаба и

паклитаксела является наиболее эффективной при метастазах тройного негативного рака молочной железы.

Эффективность 2 линии химиотерапии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Больным, у которых на первом этапе после проведения 1 линии химиотерапии одной из четырех исследуемых схем было диагностировано прогрессирование процесса, назначалась индивидуальная химиотерапия 2 линии с учетом предшествующего лечения, общего состояния больной и распространенности заболевания. Из 86 пациенток, включенных в исследование, 2 линия химиотерапии была проведена 72 больным (83,7%) больным. В качестве 2 линии химиотерапии использовались различные схемы лекарственного лечения. В таблице 9 показано распределение больных в зависимости от схемы 2 линии химиотерапии.

Таблица 9 – Число больных и схемы 2 линии химиотерапии по группам

Схемы химиотерапии 2 линии	Количество больных по группам				Всего
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа	
Бевацизумаб+ оксалиплатин+ паклитаксел	-	2 (10,5%)	2 (10,5%)	1 (5,26%)	5
Паклитаксел+ доксорубицин	4 (25%)	-	7 (36,84%)	2 (11,11%)	13
Гемцитабин+ карбоплатин	4 (25%)	-	-	2 (11,11%)	6
САФ	-	1 (5,26%)	-	1 (5,26%)	2
Гемцитабин+ доксорубицин	1 (6,25)	1 (5,26%)	-	1 (5,26%)	3
Винорельбин+ капецитабин	4 (25,0%)	2 (10,5%)	4 (21,05%)	1 (5,56%)	11
АС	-	2 (10,5%)	-	3 (16,67%)	5
Паклитаксел+ карбоплатин	-	1 (5,26%)	2 (10,53%)	-	3
МММ	1 (6,25%)	7 (36,8%)	3 (15,79%)	5 (27,78%)	16
ТАС	2 (12,5%)	-	-	-	2
СМФ	-	1 (5,26%)	1 (5,26%)	1 (5,26%)	3
Карбоплатин+ этопозид	-	2 (10,5%)	-	1 (5,26%)	3
Всего	16	19	19	18	72

Основными схемами выбора во 2 линии были МММ, «паклитаксел+доксорубицин» и «винорельбин+карбоплатин».

В первой группе 16 больным проведено от 2 до 6 курсов химиотерапии 2 линии, из них 2 (12%) пациенткам назначено 6 курсов, 1 (6%) больной – 5 курсов, 9 (56%) пациенткам – 4 курса химиотерапии, 3 (19%) больным – 3 курса, 1 (6%) пациентке – 2 курса. В первой группе при применении химиотерапии по схеме «гемцитабин+карбоплатин» у пациенток с

метастазами в легкие частичный эффект отмечен у 3 (75%) из 4 больных. При использовании схемы ТАС у 2 больных с метастазами в лимфоузлы был отмечен полный эффект.

У 4 (25%) больных первой группы с метастазами в лимфоузлы при назначении паклитаксела и доксорубицина и схемы ТАС зарегистрирован полный и частичный эффект. У 3 (18,7%) пациенток с метастазами в легкие при назначении гемцитабина и карбоплатина зарегистрирован частичный эффект.

Во второй группе 19 больным проведено от 2 до 10 курсов химиотерапии 2 линии, из них 8 (42%) пациенток получили 2 курса химиотерапии, 1 (5%) больная – 3 курса химиотерапии, 4 (21%) пациентки – 4 курса химиотерапии, 1 (5%) больная – 5 курсов химиотерапии, 4 (21%) пациентки – 6 курсов химиотерапии и 1 (5%) больная – 10 курсов химиотерапии. Во второй группе у 2 пациенток с метастатическим поражением легких, печени, лимфоузлов во 2 линии была назначена исследуемая схема с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела. Непосредственный эффект в виде частичной регрессии отмечен у 2 (100%) больных.

В третьей группе 19 больным проведено от 2 до 6 курсов химиотерапии 2 линии, из них 5 (2%) больных получили 2 курса химиотерапии, 3 (16%) пациентки – 3 курса, 9 (47%) больных – 4 курса, 1 (5%) пациентка – 5 курсов и 1 (5%) больная – 6 курсов. В третьей группе 2 больным с метастатическим поражением легких, печени и лимфоузлов была назначена схема с бевацизумабом, оксалиплатином и паклитакселом – у 1 больной отмечен частичный эффект, у другой пациентки – стабилизация заболевания. Кроме того, частичный эффект выявлен у 1 больной при назначении винорельбина с капецитабином, и у другой пациентки после химиотерапии по схеме «паклитаксел+карбоплатин». Стабилизация заболевания диагностирована у 2-х больных – после применения химиотерапии по схеме «винорельбин+капецитабин» и МММ. Прогрессирование заболевания выявлено у 13 (68%) из 19 пациенток третьей группы, получавших различные схемы химиотерапии.

В четвертой группе 18 больным проведено от 2 до 6 курсов химиотерапии 2 линии, из них 7 (39%) пациенток получили 2 курса химиотерапии, 1 (5%) больная – 3 курса, 4 (22%) больных – 4 курса, 3 (17%) пациентки – 5 курсов и 3 (17%) больная – 6 курсов. Частичная регрессия отмечена при использовании схемы «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» у 1 больной с метастазами в легкие, кожу и мягкие ткани. Частичный эффект также был выявлен при назначении схемы «гемцитабин+карбоплатин» у больной с метастазами в кости, легкие, лимфоузлы, кожу и мягкие ткани.

Таким образом, новая разработанная схема противоопухолевой терапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела была проведена 5 больным во второй линии. У четырех (80%) из них достигнут частичный эффект, у одной (20%) пациентки – стабилизация заболевания. Применение новой схемы химиотерапии не только в 1 линии, но и во второй позволяет добиться результатов в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Безрецидивная выживаемость больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы после проведения 2 линии химиотерапии

После проведения 2 линии химиотерапии различными схемами у пациенток с лечебным эффектом был проведен анализ безрецидивной выживаемости.

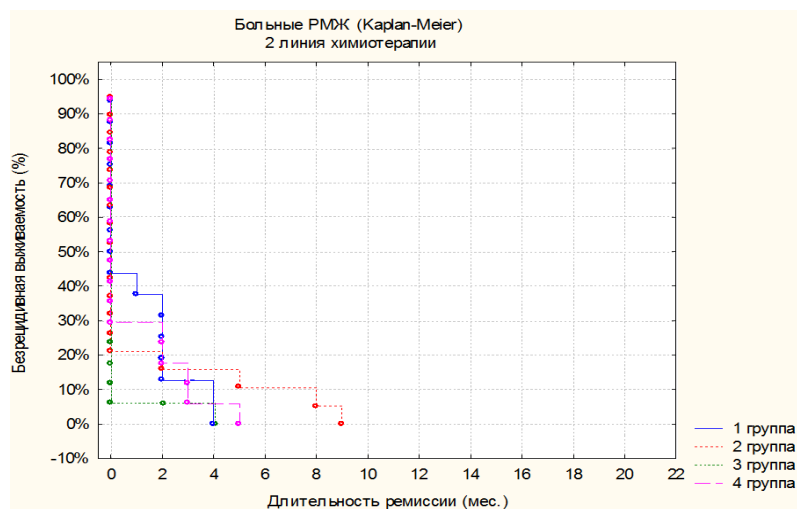


Диаграмма 4 – Распределение больных четырех групп в зависимости от показателя безрецидивной выживаемости

Для 7 (44%) пациенток 1 группы медиана безрецидивной выживаемости составила 2,5 (1-4) мес, во 2 группе для 4 (21%) больных – 6 (2-9) мес, в 3 группе для 2 (10,5%) пациенток – 3,0 (2-4) мес и в 4 группе медиана безрецидивной выживаемости для 5 (27,8%) пациенток составила 3,0 (2-5) мес.

При этом удлинение показателя медианы безрецидивной выживаемости во 2, 3 и 4 группах обусловлено теми больными, которым во 2 линии проведена новая предлагаемая нами схема с применением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела.

При проведении химиотерапии по предлагаемой нами схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» медиана безрецидивной выживаемости у больных с данной схемой во второй линии составила 4 (1-9) мес, при применении схемы ТАС или ТА во второй линии – 2,5 (1-4) мес, при схеме САФ – эффект не был достигнут.

Таким образом, при проведении во 2 линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» контроль заболевания в виде частичной регрессии или стабилизации регистрируется у 100% больных, в то время как, при применении схемы «гемцитабин+карбоплатин» – у 67% пациенток, «винорельбин+капецитабин» – у 37% больных достигнут непосредственный эффект, в то же время при химиотерапии по схеме МММ лишь у 1 (6%) пациентки зарегистрирован частичный эффект, у 3 (19%) больных – достигнута стабилизация, а у 75% пациенток – дальнейшее прогрессирование заболевания.

Следует подчеркнуть, что число больных, леченых с эффектом во 2 линии, было минимально, поэтому высказаться о преимуществе той или иной схемы не представляется возможным.

Результаты проведения 3 линия химиотерапии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Больным, у которых после проведения 2 линии химиотерапии было диагностировано прогрессирование процесса, назначалась индивидуальная химиотерапия с учетом предшествующего лечения, общего состояния больной и распространенности метастатического процесса.

3 линия химиотерапии включала различные схемы лекарственной терапии, которые были проведены 40 (46,5%) из 86 больных. Распределение больных в зависимости от схемы 3 линии химиотерапии представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Схемы 3 линии лекарственной терапии и число больных

Схемы 3 линии химиотерапии	Количество больных (абс. количество)
Бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел	2
Паклитаксел+доксорубицин	3
Гемцитабин+карбоплатин	1
САФ	1
Винорельбин+капецитабин	4
АС	3
Паклитаксел+карбоплатин	2
МММ	12
Винорельбин+карбоплатин	2
Бисфосфонаты в монорежиме	2
ТАС	1
СМФ	2
Карбоплатин+этопозид	5
Всего	40

От 2 до 4 курсов 3 линии химиотерапии в первой группе было проведено 7 (70%) из 10 пациенток, во второй группе 8 (80%) из 10 больных, в третьей группе 8 (72,7%) из 11 пациенток и в четвертой группе 8 (88,9%) из 9 больных. 5 более курсов химиотерапии получили единичные пациентки.

Схемы лекарственной терапии 3 линии были разнообразны, при назначении учитывалось ранее проведенное лечение и состояние больных на момент их назначения. Чаще больным назначалась 3 линия химиотерапии по схеме МММ, которая была проведена 12 из 40 больных. Эффективность различных схем 3 линии химиотерапии среди больных по группам была низкой.

Ни в одной из четырех групп больных не была достигнута стойкая длительная ремиссия после проведения 3 линии химиотерапии. У всех пациенток в короткие сроки диагностировали дальнейшее прогрессирование метастатического процесса, лишь у 2 (20%) больных второй группы с частичной регрессией метастазов в лимфоузлах после проведения химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» ремиссия составила 1 мес, в первой группе у пациентки, которой были проведены 9 курсов химиотерапии по схеме «карбоплатин+этопозид», стабилизация сохранялась 1 мес.

Результаты проведения 4 линии химиотерапии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

В связи с тяжестью состояния пациенток, распространенностью метастатического процесса и предшествующим лечением 4 линия химиотерапии была проведена только 16 (18,6%) пациенткам. Распределение больных в зависимости от схемы, проведенной им лекарственной терапии 4 линии, представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Число больных и схемы лекарственной терапии 4 линии

Схемы лекарственной терапии 4 линии	Количество больных	
	Абс. количество	%

Бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел	2	12,5
Гемцитабин+карбоплатин	3	18,7
Винорельбин+капецитабин	3	18,7
МММ	1	6,2
Винорельбин+карбоплатин	2	12,5
Бисфосфонаты в монорежиме	1	6,2
CMF	3	18,7
Карбоплатин+этопозид	1	6,2
Всего	16	100,0

В 4 линии химиотерапии такие схемы как «гемцитабин+карбоплатин», «винорельбин+капецитабин» и схема CMF назначались с одинаковой частотой.

Больным четырех групп было проведено от 2 до 5 курсов химиотерапии. Независимо от схемы химиотерапии и числа курсов у всех пациенток при обследовании диагностировано дальнейшее прогрессирование заболевания.

Результаты проведения 5 линии химиотерапии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

В 5 линии химиотерапия была проведена 6 (7%) из 86 больных. Применялись следующие схемы химиотерапии: схема «гемцитабин+карбоплатин» назначена 2 пациенткам, схема МММ – 2 больным, CMF – 1 пациентке и схема «карбоплатин+этопозид» назначена 1 больной. Пациенткам было проведено 2-6 курсов химиотерапии. При использовании в 5 линии химиотерапии гемцитабином и карбоплатином у 1 больной с метастазами в кости, кожу и мягкие ткани выявлен частичный эффект, продолжительность ремиссии составила 1 мес. У остальных 5 пациенток диагностировано прогрессирование заболевания.

Общая выживаемость больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

После окончания лечения больными с метастазами тройного негативного рака молочной железы четырех групп был проведен анализ общей выживаемости, рассчитанной от начала проведения 1 линии химиотерапии одной из четырех исследуемых схем («бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел», TAC, CAF и ПЦ) до момента смерти пациенток. Данные представлены на диаграмме 5.

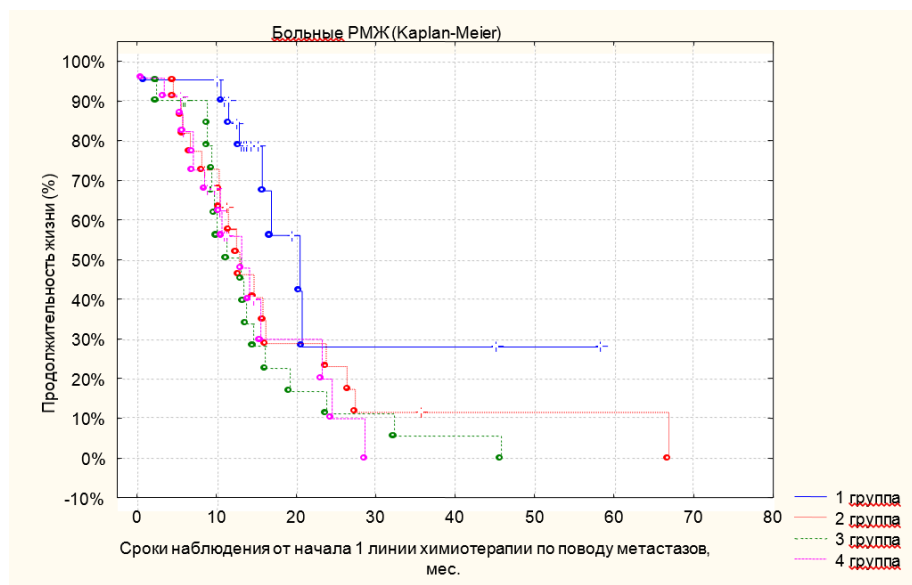


Диаграмма 5 – Общая выживаемость больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы по группам

Медиана продолжительности жизни составила 18,5 мес в первой группе больных, которым в 1 линии химиотерапии проводилась схема «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел»; 12,6 мес – для пациенток во второй группе, получавших химиотерапию по схеме ТАС в 1 линии; 11,5 мес – для 3 группы больных, пролеченных в 1 линии химиотерапией по схеме CAF и 12,5 мес – для 4 группы пациенток, получавших режим «паклитаксел+цисплатин» в качестве 1 линии химиотерапии. Таким образом, отмечены достоверные различия в продолжительности жизни больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы по четырем группам ($p=0,04$). Кроме того, получено достоверное преимущество химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» у пациенток 1 группы по общей выживаемости. В 1 группе общая выживаемость составила 18,5 мес, в то время как в других группах она не превысила 1 года.

У больных, которым в качестве 2 линии была назначена новая схема химиотерапии «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» медиана общей выживаемости составила 17,2 мес. При применении в 3 линии схемы «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» медиана общей выживаемости составила 13,5 мес.

Таким образом, можно сделать предварительный вывод, что новая схема химиотерапии «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» проявляет противоопухолевую активность во 2 и 3 линиях химиотерапии и должна назначаться больным с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Риск смерти у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

С помощью программы «Statistica» проведена оценка риска смерти у больных четырех групп через 12 месяцев после начала лечения по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы. Для расчета риска смерти в программе использовались методы статистического анализа функции выживаемости, основанные на процедуре Каплана-Мейера и нестационарной постановке. Риск смерти рассчитывался на каждом временном интервале, когда из функции выживания на данном интервале вычитается функция выживания на следующем интервале и делится на длину интервала, соответствующего продолжительности наблюдения.

Таблица 12 – Риск смерти через 12 месяцев после начала 1 линии химиотерапии по группам

Группа больных	Риск смерти пациенток через 12 месяцев
1	0,005
2	0,0071
3	0,0105
4	0,007

Таким образом, как видно из таблицы 12, минимальный риск смерти через 12 месяцев характерен для больных 1 группы, получивших в качестве 1 линии химиотерапии по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы лекарственное лечение по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел». В два раза выше риск смерти был среди пациенток в 3 группе, которым была проведена 1 линия химиотерапии по схеме САФ. Полученные данные указывают на преимущество применения 1 линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» при лечении больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы.

Таким образом, при сравнении данных по риску смерти среди пациенток в четырех исследуемых группах, было выявлено, что он минимален для больных 1 группы, повышается для пациенток 1 первой группы после 3-х лет жизни до 0,023, тогда как во второй, третьей и четвертой группах он достигает высоких значений уже ко 2-му году жизни от начала проведения 1 линии химиотерапии (0,042). Риск смерти выше в два раза во второй, третьей и четвертой группах по сравнению с первой группой, а манифестация пика риска смерти во второй, третьей и четвертой группах наступает для больных на год раньше, чем для пациенток первой группы ($p=0,03$).

ВЫВОДЫ

1. Разработана новая схема химиотерапии с использованием бевацизумаба 10 мг/кг, оксалиплатина 75 мг/м² и паклитаксела 135 мг/м², которая показала наибольшую эффективность при лечении пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Полная регрессия была получена в 28,6% и частичная в 33,3% случаев, контроль заболевания в 66,7%. Длительность ремиссии при полном эффекте составила 4-12 мес (медиана 7 мес), при частичном эффекте – 1-8 мес (медиана 4,0 мес).

2. Метастазы в периферические лимфоузлы, кожу и мягкие ткани оказались наиболее чувствительными к 1 линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел». Непосредственный эффект отмечался у 87-100% пациенток. Схема химиотерапии ТАС позволяет добиться непосредственного эффекта при метастазах в легкие, кости, кожу и мягкие ткани у 40-66,7% больных. Химиотерапия по схеме САФ оказалась менее эффективна и только у 20-22% пациенток с метастазами в печень и кости был достигнут частичный эффект. Химиотерапия по схеме ПЦ показала умеренную эффективность у больных с метастатическим поражением костей, из них частичный эффект зарегистрирован у 27% пациенток, и у 75% больных с метастазами в кожу и мягкие ткани.

3. Токсичность изученной схемы противоопухолевой терапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела была приемлемой и хорошо переносимой больными. У 76,2% пациенток была отмечена нейротоксичность 1-3 степени. В тоже время из наиболее частых токсических явлений при назначении химиотерапии по схеме ТАС у 40,9%

больных была зафиксирована тошнота/рвота 1-2 степени, у 36,4% пациенток – анемия 1-2 ст. При проведении химиотерапии по схеме САФ у 60% больных отмечалась тошнота/рвота 1-2 ст. Наиболее токсичной являлась химиотерапия по схеме ПЦ – тошнота/рвота отмечена у 78,3% больных, анемия 1-2 ст у 56,5% пациенток, нейтропения 1-2 ст – у 52,2% больных.

4. Улучшение показателей безрецидивной выживаемости (статистически значимо, $p < 0,05$) отмечено в группе больных, получивших схему химиотерапии «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» (медиана безрецидивной выживаемости при полном эффекте составила в первой групп 7 мес против 4,6 мес для второй группы). Полный эффект не был достигнут среди больных третьей, четвертой групп. Медиана безрецидивной выживаемости при частичном эффекте составила: для первой группы 4,0 мес (1-8 мес), для второй группы – 4,0 мес (1-10 мес), для третьей группы – 4,5 мес (1-8 мес) и для четвертой группы – 3,4 мес (1-8 мес). Комбинация противоопухолевых препаратов «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» имеет преимущество и по общей выживаемости по сравнению с применением трех других исследованных схемах химиотерапии (ТАС, САФ, ПЦ) – 18,5 мес для больных первой группы по сравнению с 12,6 мес для пациенток второй группы; 11,5 мес для третьей группы больных и 12,5 мес – для четвертой группы пациенток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная новая схема химиотерапии с использованием бевацизумаба 10 мг/кг внутривенно капельно, оксалиплатина 75 мг/м² внутривенно капельно (1 день) и паклитаксела 135 мг/м² внутривенно капельно (2 день) может быть рекомендована к назначению больным с метастазами тройного негативного рака молочной железы в повседневной работе врачей-онкологов химиотерапевтических стационаров и отделений амбулаторных методов лечения.

2. Применение схемы «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» в 1, 2 и 3 линиях при прогрессировании тройного негативного рака молочной железы позволяет улучшить показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости.

3. Разработанная схема рекомендована к применению преимущественно у пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы в кожу, мягкие ткани, лимфоузлы и, в ряде случаев, легкие.

4. Токсичность режима «бевацизумаб 10 мг/кг + оксалиплатин 75 мг/м² + паклитаксела 135 мг/м²» является приемлимой, лечение переносится больными удовлетворительно при соблюдении интервалов лечения (21 день между курсами, 6-8 курсов максимально) и доз химиопрепаратов. Не зафиксировано случаев необходимости снижения доз препаратов или отмены лечения, в связи с чем данная схема может быть использована и в условиях амбулаторных стационаров.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ;

1. Смирнова О. В., Борисов В. И., Вельшер Л. З. Лекарственное лечение метастазов тройного негативного рака молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4, № 6. – С. 74-82.

2. Евтич О. В. Особенности метастазирования тройного негативного рака молочной железы // Сборник материалов XXXVII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова. – 2015. – С. 188-190.

3. Смирнова О. В. Непосредственная эффективность лекарственной терапии метастазов тройного негативного рака молочной железы // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 303.
4. Смирнова О. В., Борисов В. И., Вельшер Л. З. Лекарственная терапия метастатического тройного негативного рака молочной железы // II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи – 2016». Сборник тезисов. – 2016. – С. 406-407.
5. Смирнова О. В., Борисов В. И., Генс Г. П. Эволюция представлений о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению // Злокачественные опухоли. – 2017. – № 1. – С. 5-17.
6. Смирнова О. В. Результаты лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы при использовании схемы, включающей бевацизумаб, оксалиплатин и паклитаксел // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 42-47.
7. Смирнова О. В. Эффективность 1 линии лекарственной противоопухолевой терапии при метастазах тройного негативного рака молочной железы // Сборник материалов XXXIX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова. – 2017. – С. 267-268.
8. Смирнова О. В., Борисов В. И., Генс Г. П. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 68-77.
9. Смирнова О. В., Борисов В. И. Иммуноterapia как новое перспективное направление в лекарственном лечении больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 6. – С. 60-66.
10. Смирнова О. В. Эффективность лекарственной терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы в зависимости от локализации // Евразийский онкологический журнал. – 2018. – Т. 6, №1. – С. 130.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
РМЖ – рак молочной железы
РП (PgR) – рецепторы прогестерона
РЭ (ER) – рецепторы эстрогенов
ТНРМЖ – тройной негативный рак молочной железы
УЗИ – ультразвуковое исследование
AUC – area under curve (площадь под фармакокинетической кривой)
RECIST v1.1 – критерии оценки эффективности лечения солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)