

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова

На правах рукописи

Смирнова Ольга Владимировна

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

14.01.12 – Онкология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Генс Гелена Петровна

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы).....	11
1.1. Общая характеристика рака молочной железы.....	11
1.2. Тройной негативный рак молочной железы. Характеристика. Классификация....	13
1.3. Особенности противоопухолевой терапии больных тройным негативным раком молочной железы.....	17
1.4. Антрациклин- и таксан-содержащие схемы химиотерапии в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	17
1.5. Ингибиторы EGFR в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	19
1.6. Препараты платины в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	21
1.7. Применение капецитабина в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	23
1.8. Ингибиторы PARP в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	25
1.9. Применение ингибиторов опухолевого ангиогенеза в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	27
1.10. Применение ингибиторов микротрубочек нетаксанового ряда в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	29
1.11. Противоопухолевый полусинтетический эпотилон иксабепилон в лечении метастатического тройного негативного рака молочной железы.....	30
1.12. Ингибиторы тирозинкиназы в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	31
1.13. Применение иммунотерапии в лечении пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	33
1.14. Резюме.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
2.1. Общая характеристика 86 больных, получавших специальное лечение, до включения их в протокол исследования.....	38
2.2. Характеристика четырех групп больных, включенных в протокол исследования.....	46
2.3. Статистический анализ результатов исследования лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	53
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Результаты собственных исследований).....	55
3.1. Эффективность 1 линии химиотерапии при метастазах тройного негативного рака молочной железы.....	55

3.1.1.	Первая группа. Результаты проведения 1 линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	55
3.1.2.	Вторая группа. Результаты проведения 1 линии химиотерапии по схеме ТАС у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	60
3.1.3.	Третья группа. Результаты проведения 1 линии химиотерапии по схеме САФ у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	64
3.1.4.	Четвертая группа. Результаты проведения 1 линии химиотерапии по схеме «паклитаксел+цисплатин» у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	68
3.2.	Оценка непосредственной эффективности изученных схем химиотерапии в зависимости от локализации отдаленных метастазов.....	72
3.3.	Результаты применения химиотерапии в подгруппе больных с первичной IV стадией заболевания.....	75
3.4.	Безрецидивная выживаемость больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы после проведения 1 линии химиотерапии.....	80
3.5.	Особенности прогрессирования заболевания после проведения 1 линии химиотерапии у больных четырех групп.....	87
3.6.	Эффективность 2 линии химиотерапии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	89
3.7.	Безрецидивная выживаемость больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы после проведения 2 линии химиотерапии.....	96
3.8.	Результаты проведения 3 линии химиотерапии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	98
3.9.	Результаты проведения 4 линии химиотерапии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	101
3.10.	Результаты проведения 5 линии химиотерапии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	102
3.11.	Общая выживаемость больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	102
3.12.	Риск смерти у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.....	104
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
	ВЫВОДЫ.....	118
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ	иммуногистохимическое исследование
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
РМЖ	рак молочной железы
РП (PgR)	рецепторы прогестерона
РЭ (ER)	рецепторы эстрогенов
ТНRMЖ	тройной негативный рак молочной железы
УЗИ	ультразвуковое исследование
AUC	area under curve (площадь под фармакокинетической кривой)
BL1, BL2	базальноподобные 1 и 2 подтипы
IM	иммуномодуляторный подтип
LAR	протоковый андроген-рецепторный подтип
M	мезенхимальный подтип
MHC	главный комплекс гистосовместимости
MSL	мезенхимальноподобный подтип
PD-1	programmed cell death 1; CD279 — мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, играет роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток.
PD-L1	лиганд-1 программируемой смерти клеток
RECIST v1.1	критерии оценки эффективности лечения солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
TNF	факторы некроза опухоли
TRAIL	tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли)

Введение

Актуальность темы

Рак молочной железы (РМЖ) является самой частой опухолью женщин всех стран мира. Так, в 2013 году в России зарегистрировано 55373 вновь диагностированных случаев РМЖ. Заболеваемость РМЖ в России в 2017 году в абсолютном значении составила 70569. 37,2% случаев приходится на III-IV стадии заболевания, что отражается высокими показателями 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 составляет 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 отражали биологическую степень злокачественности опухоли.

Из 1 млн больных с диагностированным РМЖ около 170 тыс приходится на тройной негативный рак молочной железы [Palmieri C., Krell J., James C. R. et al., 2010].

Гистологически в большинстве случаев ТНРМЖ представлен протоковым вариантом, реже – смешанным тубулярным, метапластическим или медуллярным. 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 (ТНРМЖ) 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 у больных. 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 ограничивается химиотерапией. Однако, пока для лечения тройного негативного варианта не определен какой-либо предпочтительный режим противоопухолевой терапии.

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.

Задачи 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 выживаемости после лекарственной терапии больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Научная новизна исследования

1. 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.
2. 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»).

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

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

Практическая значимость исследования

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 TAC, CAF, «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 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.

Объем и структура 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

1.1. Общая характеристика рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по частоте злокачественных новообразований среди женщин. Удельный вес этой патологии в мире достигает 20% среди всех злокачественных заболеваний [1]. Рак молочной железы является серьезной проблемой общественного здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах, что связано с высокой заболеваемостью РМЖ и смертностью у женщин [2]. Мировая статистика показывает, что ежегодная заболеваемость раком молочной железы у женщин в мире возрастает, в связи с чем возникает необходимость в раннем выявлении, разработке новых способов лекарственного лечения, и тем самым, улучшении показателей их выживаемости [2,3].

Число вновь диагностированных случаев РМЖ в России в 2013 г. составило 55373, стандартизированный показатель заболеваемости равняется 89,1 на 100 тысяч женского населения, в то время как к 2016 году достигла 439,9 на 100.000 населения. Из них 37,2% случаев приходится на III-IV стадии заболевания. Летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составляет 8,7%, что обусловлено агрессивным течением РМЖ и быстрым прогрессированием с развитием метастазов в отдаленных органах [3]. Число женщин, у которых впервые выявлена злокачественная опухоль молочной железы, в течение последних 10 лет в России увеличивается в среднем на 3,6% ежегодно, причем более половины заболевших (53%) моложе 60 лет [4].

В течение последнего десятилетия представление о раке молочной железы изменилось. Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, 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

характеристики отражали биологическую степень злокачественности опухоли.

Гистологическая классификация рака молочной железы на протяжении последних лет не претерпела изменений, она соответствует классификации ВОЗ №2 [5].

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 лечения. Согласно молекулярно-генетической классификации выделяют следующие варианты РМЖ, различающиеся по прогнозу и чувствительности к различным видам лекарственной терапии [6]:

1. Люминальный А: ER(+) и/или PgR(+)/HER-2/neu(-);
2. Люминальный В:
 - ✓ люминальный В (HER2-негативный): ER(+)/HER-2/neu(-) и один (как минимум) из следующих показателей: Ki-67 высокий (более 14%), PgR(-);
 - ✓ люминальный В (HER2-позитивный): ER(+)/HER-2/neu(+)/PgR любой/ Ki-67 любой;
3. HER-2-позитивный: ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(+);
4. Базальноподобный: ER(-)/PgR(-)/HER-2/neu(-).

Для создания этой классификации рака молочной железы из 8102 исследованных генов были отобраны 456 клонов ДНК «внутренних» генов, определяющих биологическую характеристику опухоли. Эти «внутренние» гены образуют несколько кластеров (групп): кластер генов, связанный с экспрессией рецепторов гормонов (люминальный кластер), кластер генов HER2, кластер генов пролиферации и базальный кластер. Ki-67 – это четвертый маркер после рецепторов эстрогена (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР) и HER, с помощью которого определяется тактика лечения. Был принят за основу уровень Ki-67 равный 14%, начиная с которого можно

определить, торпиднотекущий рак или более агрессивный [7]. Была изучена степень корреляции экспрессии этих генов с выживаемостью больных, оценена достоверность полученных данных, проведен повторный анализ и составлена кластерная дендрограмма молекулярных подтипов РМЖ в зависимости от экспрессии «внутренних» генов, что доказало, что РМЖ – это не одно заболевание, а целая группа с уникальными свойствами [8].

Было показано, что молекулярные подтипы входят в биологически различные группы, возможно, отличающиеся и по происхождению: рецептор-эстроген-позитивную и рецептор-эстроген-негативную. В первую входят люминальные подтипы А и В, названные так в связи с тем, что они характеризуются экспрессией генов как опухолевыми клетками, так и нормальными клетками люминального эпителия молочной железы. Больные с такими опухолями имеют лучший прогноз по сравнению со второй, РЭ-негативной группой, включающей три подтипа: HER2-позитивный с гиперэкспрессией HER2, тройной негативный с экспрессией генов, частично характерных для базального эпителия нормальной молочной железы, и выделенный в последние годы подтип с низкой экспрессией клаудинов (белков, обеспечивающих клеточную адгезию). Кроме того, в группу РЭ-негативного РМЖ входит нормоподобный подтип, по своей генетической характеристике близкий к нормальной ткани молочной железы; биологическое значение его неясно [9].

1.2. Тройной негативный рак молочной железы. Характеристика.

Классификация.

Базальноподобный РМЖ или, как его упрощенно называют, РМЖ с тройным негативным фенотипом («тройной негативный») составляет 10-24% среди всех подтипов РМЖ, его выделяют в связи с агрессивным течением и отсутствием в большинстве случаев привычных для этого заболевания терапевтических мишеней – рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR), HER-2/neu, высокой экспрессией HER1 (EGFR-рецептор), базального

цитокератина 5/6 и c-Kit [10]. Несомненный интерес представляют данные по анализу 900 случаев тройного негативного рака молочной железы с коротким интервалом специфической выживаемости, при котором была отмечена связь ТНРМЖ с экспрессией базальных цитокератинов 5/6 и 17. Экспрессия базальных цитокератинов является одним из наиболее характерных признаков тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) и, в отличие от ряда других маркеров, независимо коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, экспрессия HER1 является важным независимым негативным прогностическим фактором [11].

Группа тройного негативного рака молочной железы абсолютно уникальна по разнообразию морфологических, генетических, иммунофенотипических и клинических свойств. Молекулярно-генетический анализ опухолей с тройным негативным фенотипом свидетельствует о том, что только 70% опухолей молочных желез с тройным негативным фенотипом являются истинно базальноподобными, в то время как остальные 30% представляют собой другие биологически различные молекулярные подтипы.

Группа ученых из Vanderbilt University путем анализа комплексной экспрессии генов структуры тройного негативного рака молочной железы выделила следующие его подтипы:

- базальноподобный 1 и 2 типа (BL1; BL2);
- иммуномодуляторный (IM);
- мезенхимальный (M);
- мезенхимальноподобный (MSL);
- протоковый андроген-рецепторный (LAR) [12].

Таким образом, было найдено множество молекулярных точек приложения для различных терапевтических агентов в зависимости от конкретного подтипа ТНРМЖ. На клеточных линиях была показана различная их чувствительность к используемым в клинической практике противоопухолевым агентам. Так, базальноподобный вариант ТНРМЖ (BL1; BL2) характеризуется высокой экспрессией клеточных циклов, геномной

нестабильностью, наличием генов нарушенной репарации ДНК, и поэтому чувствительность этого подтипа к препаратам платины высокая. Иммуномодуляторный (IM) вариант характеризуется высокой экспрессией генов, вовлеченных в процессы иммунного ответа опухоли, что приводит к активации сигнальных путей антигенной презентации (ТН1/ТН2, НК-клеточный путь, В-клеточный рецептор-презентирующий путь, DC, Т-клеточный путь) и цитокиновых путей. Зарегистрировано частичное совпадение генов IM подтипа с генотипом медуллярного рака молочной железы, одного из подтипов ТНРМЖ, характеризующегося благоприятным прогнозом по сравнению с другими подтипами [11]. Мезенхимальный (M) и мезенхимальноподобный (MSL) подтипы на молекулярном уровне богаты генами экспрессии эпителиально-мезенхимального перехода, пути ростового фактора, что определяет их чувствительность к mTOR-ингибиторам/PI3K и дазатинибу (Abl/Sarc-ингибитор). Протоковый андроген-рецепторный (LAR) подтип встречается у пациенток с низкими показателями безрецидивной выживаемости и характеризуется уникальной чувствительностью к бикалутамиду (антагонисту андрогеновых рецепторов) [12,13].

Почти все тройные негативные опухоли представляют собой низкодифференцированный рак с выраженным полиморфизмом опухолевых клеток (низкой степенью дифференцировки), гистологически с наличием в центральных отделах опухолевого узла рубцово-измененной стромы, обширных «географических» некрозов и густых инфильтратов из клеток лимфоидного ряда [14].

Частота тройного негативного фенотипа составляет 10-24% среди всех подтипов рака молочной железы. Тройной негативный рак молочной железы клинически характеризуется возникновением у больных моложе 40 лет, крупными опухолевыми узлами, высокими индексами пролиферативной активности, используемыми для оценки злокачественности процесса - средний индекс Ki-67 составляет 46%, то есть высокой злокачественностью ТНРМЖ [15].

Некоторые из свойств ТНPMЖ, включая отсутствие рецепторов стероидных гормонов и HER-2, низкую степень дифференцировки опухолевых клеток, лимфоидную инфильтрацию опухолевой ткани, мутацию гена TP5 (высокопенетрантный мутантный ген, встречающийся реже, чем мутантные гены BRCA), экспрессию EGFR (эпидермального фактора роста), характерны для наследственного рака молочной железы, ассоциированного с мутацией BRCA1 [16]. Наличие тройного негативного PMЖ у больной моложе 50 лет повышает шанс обнаружения мутации BRCA1 в 10 раз, что отражается в семейном характере заболевания, когда можно выявить нескольких представительниц женского пола в семье с мутацией BRCA с наличием PMЖ и/или яичников в анамнезе [17].

Выживаемость, как общая, так и безрецидивная, больных тройным негативным раком молочной железы ниже, чем у пациенток с экспрессией рецепторов эстрогена, прогестерона и амплификацией HER-2/neu [18].

Тройной негативный рак молочной железы отличается крайне агрессивное течение, с высоким риском прогрессирования и особым характером метастазирования, что приводит к раннему поражению внутренних органов и центральной нервной системы [19]. Чаше в метастатический процесс вовлекаются головной мозг ($p=0,051$) и легкие, реже – кости ($p=0,01$) и печень ($p=0,035$), что может свидетельствовать о специфических механизмах диссеминации, преобладании гематогенного распространения [13]. Удельный вес больных ТНPMЖ с I стадией заболевания крайне низкий. Начальный ответ на химиотерапию у больных с ТНPMЖ может быть очень хорошим, однако прогрессирование, тем не менее, возникает рано и характерно для всей подгруппы тройного негативного PMЖ. Медиана продолжительности жизни после метастазирования не превышает 13 мес., в то время как у больных других подтипов PMЖ составляет 22 мес. [20].

Таким образом, учитывая агрессивный характер тройного негативного рака молочной железы, высокую частоту метастазирования, отсутствие

рецепторов эстрогенов и прогестерона, высокий индекс пролиферации (Ki-67), отрицательный показатель HER2/neu, терапевтические возможности при данном варианте РМЖ ограничиваются в основном химиотерапией. Однако, для лечения пациенток с тройным негативным вариантом рака молочной железы до сих пор не определен какой-либо предпочтительный режим лекарственной терапии [21].

1.3. Особенности противоопухолевой терапии больных тройным негативным раком молочной железы

Для улучшения показателей безрецидивной и общей выживаемости, снижения показателя смертности при любом подтипе рака молочной железы при назначении различных схем противоопухолевой терапии учитывается иммуно-морфологическая и генетическая характеристика первичной опухоли молочной железы. Высокая скорость прогрессирования тройного негативного РМЖ, с учетом отсутствия рецепторов гормонов и HER-2/neu негативным статусом, диктует необходимость изучения новых схем химиотерапии [21]. В настоящее время исследована эффективность большого числа различных схем полихимиотерапии.

1.4. Антрациклин- и таксан-содержащие схемы химиотерапии в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

На 2-й международной конференции ESO-ESMO в 2013 г. были представлены схемы и режимы лечения распространенного рака молочной железы и, в частности, больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы [22]. Были рекомендованы антрациклин- и таксан-содержащие схемы химиотерапии в качестве I линии при метастазах ТНРМЖ.

Стандартные химиотерапевтические режимы, включающие антрациклины и таксаны, в большинстве случаев уже были использованы в адьювантном или неоадьювантном режимах при лечении больных с тройным негативным раком молочной железы. Опубликованы лишь несколько

исследований по повторному назначению антрациклин- и таксансодержащих схем при метастатическом раке молочной железы, однако не получено убедительных доказательств их эффективности [23]. Только в одном проспективном исследовании III фазы оценивалась эффективность антрациклинов при повторном их назначении [24]. Это исследование включало 751 больную с метастазами ТНРМЖ, которые прежде (в неоадьювантном или адьювантном режимах) получали антрациклинсодержащие схемы химиотерапии. Прогрессирование заболевания было выявлено у них через 1 год после окончания антрациклинсодержащей химиотерапии. Этим пациенткам по поводу прогрессирования РМЖ была назначена монотерапия доцетакселом 75 мг/м² (n=373), или химиотерапия пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) 30 мг/м² (1 день) с последующим введением доцетаксела 60 мг/м² (2 день) с интервалом 21 день (n=378) до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. Применение схемы «ПЛД-доцетаксел» способствовало статистически значимому повышению медианы безрецидивной выживаемости с 7,0 до 9,8 мес ([HR] = 0.65; 95% CI, 0.55 to 0.77; p=0.000001) и частоту общего ответа с 25% до 35% (p=0.0085). Показатель общей выживаемости был сходным в обеих группах больных.

Таким образом, комбинация «ПЛД-доцетаксел» была более эффективной, чем монотерапия доцетакселом у пациенток с метастатическим раком молочной железы без увеличения кардиотоксичности [25]. Однако в любом случае, нужно учитывать, что ПЛД имеет другой фармакологический профиль, чем непегилированные антрациклины: пегилированные липосомы имеют липидную матрицу, что защищает их от распознавания фагоцитарной системой и позволяет удлинить время циркуляции активного вещества в кровотоке и удерживать доксорубицин внутри липосомы [27]. Поэтому говорить о преимуществе таких схем лечения с ПЛД пока еще рано. До сих пор результаты по использованию антрациклин- и таксансодержащих схем у

пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы малоутешительны [27].

1.5. Ингибиторы EGFR в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Одно из первых исследований по персонализированному лечению больных тройным негативным раком молочной железы было связано с назначением ингибиторов EGFR. Наиболее часто гиперэкспрессированным белком при тройном негативном раке молочной железы является EGFR/HER1. Ингибиторы EGFR были использованы в качестве таргетной терапии у больных ТНPMЖ, учитывая частую экспрессию EGFR при анализе тройной негативной опухоли [27].

Цетуксимаб является моноклональным антителом к рецептору эпидермального фактора роста. Применение цетуксимаба продемонстрировало хорошие результаты в двух проспективных и одном ретроспективном исследованиях II фазы при лечении метастатического ТНPMЖ. Одно из значимых исследований BALI-1 (n=173) проспективно оценивало добавление цетуксимаба (400 мг/м², с последующим еженедельным введением в дозе 250 мг/м²) к цисплатину (75 мг/м²) в первой и второй линиях лечения больных по поводу метастазов ТНPMЖ. Частота объективного ответа в группе «цисплатин + цетуксимаб» составила 20% против 10,3% при монотерапии цисплатином. Безрецидивная выживаемость равнялась 3,7 мес для пациенток, получающих комбинацию «цисплатин + цетуксимаб», а для 2-й группы – 1,5 мес (p=0,03). Разница в показателях объективного ответа и безрецидивной выживаемости была достоверна и статистически значима. Сочетание препаратов цетуксимаба с цисплатином было безопасным, с минимальным повышением токсичности в виде угревой сыпи [28].

Добавление цетуксимаба (первое введение 400 мг/м², с последующим еженедельным введением в дозе 250 мг/м²) к иринотекану (100 мг/м² 1,8 дни)

и карбоплатину (AUC=2,5 1,8 дни) в первой и второй линиях лечения пациенток с метастатическим РМЖ в исследовании USOR04-070 (n=150) привело к увеличению частоты объективного ответа среди подгрупп больных с метастазами ТНРМЖ по сравнению с группой, получавших только химиотерапию: общий ответ составил 49% против 30%, а медиана общей выживаемости 15,5 против 12,3 мес, соответственно. Тем не менее, не было отмечено очевидного улучшения безрецидивной выживаемости (4,7 против 5,1 при химиотерапии), кроме того, наблюдалось повышение токсичности при использовании комбинации препаратов, в виде диареи 3-4 степени, астенизации [29].

В исследовании TBCRC-001 цетуксимаб (первая доза 400 мг/м², с последующим еженедельным введением в дозе 250 мг/м²) был добавлен к карбоплатину (AUC 2) в группе предварительно леченых пациенток с метастазами ТНРМЖ. Общая частота объективного ответа составила 17% для группы «цетуксимаб + карбоплатин» и 6% для группы монотерапии цетуксимабом. Комбинация карбоплатина с цетуксимабом хорошо переносилась больными, однако безрецидивная и общая выживаемость были короткими: 2,1 (1,8-5,5) мес и 10,4 (7,7-13,1) мес, соответственно. В группе монотерапии цетуксимабом у 30 из 31 пациентки выявлено прогрессирование в период 26 мес наблюдения. Во второй группе, получавших цетуксимаб и карбоплатин, у 55 из 71 больных диагностировано прогрессирование и 59 пациенток умерли [30].

В исследовании EGF30001 [31] продемонстрирована эффективность ингибитора EGFR лапатиниба. При лечении 131 больной с метастазами тройного негативного рака молочной железы лапатиниб (1500 мг в день) в комбинации с паклитакселом (175 мг/м²) не показал преимущества по сравнению с монотерапией паклитакселом: безрецидивная выживаемость больных с метастазами ТНРМЖ составила 4,6 против 4,8 мес, соответственно.

Таким образом, применение ингибиторов EGFR при тройном негативном раке молочной железы не привело к улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения в первой и второй линиях терапии.

1.6. Препараты платины в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Назначение схем химиотерапии с препаратами платины оказалось более эффективным у больных с метастатическим тройным негативным вариантом рака молочной железы, чем для больных с другими фенотипами опухоли. Возможная чувствительность ТНPMЖ к препаратам платины в рандомизированных клинических исследованиях была обусловлена тем, что BRCA1/2 герминогенные и соматические мутации, вызывающие геномную нестабильность и нарушение репарации ДНК, встречаются в 90% случаев в группе ТНPMЖ, кроме того, мутации BRCA1 обнаруживаются в 80-90% при базальноподобном фенотипе опухоли. При дефектах репарации ДНК, характерных для BRCA1-ассоциированного рака, более эффективны цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивков, а именно производные платины [32]. По данным Byrski T. [33], неоадьювантное лечение цисплатином (75 мг/м^2) в монорежиме 25 больных с истинными BRCA мутациями позволили достичь у 72% полного патоморфологического ответа (pCR). Однако, при проведении такого же режима в общей группе ТНPMЖ pCR составила всего 22%. При лечении больных с метастазами ТНPMЖ двух- и трехкомпонентные платиносодержащие схемы химиотерапии оказались весьма эффективными.

Два больших рандомизированных исследования показали преимущества комбинаций, включающих препараты платины. В рандомизированном исследовании II фазы второй линии при распространенном ТНPMЖ [34] добавление цисплатина (25 мг/м^2 1 день) к метрономной схеме химиотерапии метотрексата ($2,5 \text{ мг}$ 1,2 дни) с

циклофосфамидом (50 мг/д) привело к увеличению медианы времени до прогрессирования с 7 до 13 месяцев и общей выживаемости с 12 до 16 месяцев. Частота общего ответа составила 62 против 33% (при применении монокимиотерапии). Профиль токсичности был управляемым.

На ASCO 2007 были доложены результаты применения комбинации паклитаксела с карбоплатином еженедельно (паклитаксел 80 мг/м²+ карбоплатин AUC2 1,8,15 дни) или 1 раз в 3 недели (паклитаксел 175 мг/м²+ карбоплатин AUC5 1 день) у больных с метастазами или рецидивами тройного негативного рака молочной железы (n=23). 37% (8 пациенток) достигли частичного эффекта терапии, а двое – стабилизации процесса. Полный эффект не был получен. Показатель безрецидивной выживаемости составил 20 недель (диапазон от 4 до 28 недель). Эти данные свидетельствовали о некоторой эффективности карбоплатин-содержащих режимов химиотерапии в лечении метастатического тройного негативного рака молочной железы [35].

На ASCO в 2009 году были продемонстрированы результаты исследований Yi S. с соавторами [36] по применению платиносодержащих схем химиотерапии в качестве I или II линии у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Были проанализированы результаты лечения 257 пациенток с метастатическим раком молочной железы, получавших платино-содержащие схемы химиотерапии в Samsung Medical Center. Иммуногистохимическое исследование (ER, PgR, HER2-статус) были выполнены у 106 из них. 36 из 106 пациенток имели тройной негативный рак молочной железы. По наличию и локализации висцеральных метастазов больные были сбалансированы. Общий ответ для пациенток с тройным негативным раком составил 38,8%, а контроль болезни – 67,2%. Полученные результаты лечения не продемонстрировали отличия от результатов лечения больных с опухолями другого фенотипа. Однако, группа тройного негативного рака молочной железы имела более короткую медиану

общей выживаемости после платино-включающих схем химиотерапии ($p=0.005$), чем для больных с опухолями молочной железы другого фенотипа.

На ASCO 2014 г. были представлены данные об эффективности добавления карбоплатина (AUC=2) к пегилированному липосомальному доксорубину, по сравнению с монотерапией липосомальным доксорубином, у больных с тройным негативным раком молочной железы с BRCA-мутацией. Комбинированная схема продемонстрировала повышение общего ответа на 20% у больных с семейным анамнезом, и на 25% у пациенток с BRCA-мутацией [37].

В мультицентровом исследовании II фазы (TBCR009, ASCO 2014 г.) были представлены результаты лечения больных с метастазами ТНРМЖ препаратами платины в виде монотерапии. На выбор лечащего врача пациенткам ($n=86$) был назначен цисплатин 75 мг/м^2 или карбоплатин AUC=6 каждые 21 день. Частота общего ответа составила 30,2%, включая 4 полных клинических ответа (4,7%), 22 частичных ответа (25,6%). У пациенток, достигших полного ответа, безрецидивная выживаемость была в течение 156, 71, 44 и 24 недель с начала исследования, трое больных прекратили лечение после 6 курсов. В группе пациенток, ответивших на лечение, 37% получали цисплатин, 23% – карбоплатин; в качестве I линии – 31,7%, II линии – 20%. В этом же исследовании было показано, что монотерапия препаратами платины эффективна не только при метастатическом BRCA1/2-ассоциированном раке молочной железы, но и при спорадическом варианте ТНРМЖ [38].

1.7. Применение капецитабина в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Главная причина неудач при лечении пациенток с метастазами ТНРМЖ – множественная лекарственная устойчивость к схемам химиотерапии. Она может быть первичной или приобретенной (индуцированной предшествующим лечением). Во многих современных

исследованиях проводят сравнительную оценку эффективности стандартных схем химиотерапии, а также сочетание химиотерапии с таргетными препаратами у больных с метастазами ТНРМЖ. Пациенткам при прогрессировании заболевания или при резистентности к проводимому лечению назначаются препараты, не вызывающие перекрестную резистентность, такие как, капецитабин, гемцитабин, винорелбин или, например, паклитаксел, связанный с альбумином (абраксан).

Исследование NorCap-CA223 [39] оценивало эффективность схемы пероральных химиопрепаратов «винорельбин+капецитабин» в сравнении с внутривенным их применением. В исследование включены 149 пациенток с метастазами ТНРМЖ, которые были рандомизированы на 3 группы: получавшие пероральную комбинация «винорельбин+капецитабин», или «паклитаксел+гемцитабин», или «доцетаксел+гемцитабин». Были получены следующие результаты: контроль над болезнью достигнут в 73,5; 78; 80%, соответственно; безрецидивная выживаемость составила 7,6; 9,0; 11,4 мес, соответственно; общая выживаемость – 30,2; 29,6; 31 мес, соответственно. Таким образом, комбинация препаратов «винорельбин+капецитабин» при пероральном назначении показала высокую эффективность и может быть рекомендована в качестве альтернативны таксан-содержащей химиотерапии, в I линии лечения больных с метастазами ТНРМЖ.

Опубликовано исследование, сравнивающее эффективность схем «доцетаксел+капецитабин» и «винорельбин+капецитабин» с последующим применением капецитабина в монорежиме. В исследовании III фазы 206 пациенток с метастатическим ТНРМЖ, которые были рандомизированы на 2 группы в соответствии с используемой схемой: «доцетаксел+капецитабин» и «винорельбин+капецитабин». Больные обеих групп в последующем продолжали прием капецитабина в монорежиме. Была подтверждена эффективность применения доцетаксела с капецитабином с последующим капецитабином в монорежиме: общая выживаемость составила 35,3 против

19,8 мес, безрецидивная выживаемость – 8,4 против 7,1 мес ($p=0,0026$), соответственно [40].

Многоцентровой ретроспективный анализ ($n=111$) больных тройным негативным РМЖ, получавших различные варианты моно- и полихимиотерапии, показал, что длительность применения первой линии химиотерапии составила всего лишь 12 недель. На вторую линию химиотерапии перешли 87 пациенток (78%), медиана продолжительности их лечения составила 4 недели. Медиана общей выживаемости для больных метастатическим тройным негативным РМЖ составила 13 месяцев, что значительно ниже в сравнении с показателями общей выживаемости для пациенток с другими подтипами метастатического рака молочной железы (2,0-3,5 года). Это свидетельствует о высокой злокачественности, агрессивном течении болезни у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы [41].

1.8. Ингибиторы PARP в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Ингибиторы PARP – поли-(ADP-рибоза)-полимеразы – представляют собой новые препараты, которые проявляют свою активность при дефектах репарации ДНК, связанных с мутацией BRCA1. Действие основано на том, что PARP участвует в активации восстановления разрывов цепочки ДНК, предупреждая повреждение ДНК в злокачественных клетках, что является целью химиотерапии при BRCA-ассоциированном РМЖ. Ингибиторы PARP предотвращают активацию ферментов репарации ДНК и восстановление повреждений ДНК. При накоплении данных повреждений происходит арест репликации ДНК и возникают разрывы двухцепочечной ДНК, что и ведет к генетической нестабильности и гибели злокачественной клетки [42].

Одним из представителей класса ингибиторов PARP является инипариб (BSI-201). Добавление BSI-201 к химиотерапии значимо улучшает результаты лечения пациенток с метастазами тройного негативного РМЖ

[43]. Так, результаты II фазы рандомизированного исследования инипариба с гемцитабином и карбоплатином [44] продемонстрировали снижение риска прогрессирования на 41% (медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,9 месяцев против 3,6) и снижения риска смерти (медиана общей выживаемости – 12,3 месяца против 7,7) для больных получавших инипариб в комбинации с химиопрепаратами по сравнению с группой пациенток без терапии BSI-201.

На ASCO в 2011 г. были представлены первые результаты исследования и других ингибиторов PARP. Так, авторами [45] была изучена экспрессия PARP1 в опухолевом материале ТНPMЖ и произведена оценка влияния ее ингибитора – олапариба – на пролиферативную активность *in vitro*. Результаты исследования показали, что PARP1 экспрессируется в большинстве случаев PMЖ (как тройных негативных, так и иных подтипов), а его высокий уровень связан с неблагоприятным прогнозом заболевания. Результаты исследования показали, что олапариб может быть более эффективен для больных ТНPMЖ, чем для пациенток с опухолями других подтипов. Изучается сочетание олапариба с цедиранибом (многоцелевым ингибитором киназы VEGFR-1,2,3). Исследования различных комбинаций олапариба с химиопрепаратами продолжаются. Предварительные результаты позволяют предположить потенциальную эффективность и достаточно высокий уровень безопасности сочетания препаратов с олапарибом для больных ТНPMЖ [46].

В другом исследовании II фазы были продемонстрированы результаты по оценке эффективности комбинации PARP-ингибитора велипариба в комбинации с карбоплатином у пациенток (n=41) с метастатическим раком молочной железы, имевших BRCA-мутацию (21 больная – с BRCA1 мутацией, 20 пациенток – с BRCA2 мутацией). После 4 курсов велипариба с карбоплатином частичный ответ получен у 2 (17%) из 12 больных с BRCA1 мутацией и 3 (23%) из 13 пациенток с BRCA2 мутацией. Трое больных прекратили лечение на первом курсе терапии в связи с

гематологической токсичностью grade 2-3. Продолжаются исследования эффективности велипариба в комбинациях или в монотерапии при наличии BRCA1 или BRCA2 мутаций [47].

1.9. Применение ингибиторов опухолевого ангиогенеза в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Одну из главных ролей в прогрессировании рака молочной железы отводят ангиогенезу сосудов опухоли. В связи с этим схемы с использованием ингибиторов опухолевого ангиогенеза считаются весьма перспективными в лечении больных с метастатическим раком молочной железы. Внутриопухолевая экспрессия VEGF и пролиферативная активность опухолевых клеток намного выше у больных с тройным негативным РМЖ, чем у пациенток с другими вариантами опухоли, что обеспечивает биологическую обоснованность применения ингибиторов ангиогенеза для лечения больных ТНРМЖ [48].

Три исследования по лечению больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы оценивали эффективность добавления в I линии к химиотерапии бевацизумаба — моноклонального антитела, специфичного для VEGF.

Ретроспективный анализ подгрупп пациенток с ТНРМЖ (исследование E2100) показал, что добавление бевацизумаба 10 мг/кг (1,15 дни) к паклитакселу 90 мг/м² (1,8,15 дни — каждые 4 недели) в I линии повышает медиану выживаемости без прогрессирования в два раза (10,6 против 5,3 месяца) по сравнению с подгруппой больных, которым назначалась монотерапия паклитаксела в дозе 90 мг/м² 1,8,15 дни. Общая выживаемость была сходной в обеих группах: 26,7 мес против 25,2 мес, соответственно [49].

В исследовании AVADO изучалась эффективность комбинаций бевацизумаба 7,5 мг/кг с доцетакселом 100 мг/м², бевацизумаба 10 мг/кг с доцетакселом 100 мг/м² и монотерапия доцетакселом. Медиана

безрецидивной выживаемости составила 10 мес для схемы с бевацизумабом 10 мг/кг против 8 мес при монотерапии доцетакселом; а для схемы с бевацизумабом 7,5 мг/кг по сравнению с доцетакселом в монорежиме не зафиксировано значимого различия (9 мес). Общий ответ составил: 64% для схемы «бевацизумаб 10 мг/кг+доцетаксел», 55% для схемы «бевацизумаб 7,5 мг/кг+доцетаксел» и 46% для монотерапии доцетакселом. Таким образом, применение схемы химиотерапии с бевацизумабом оказалось эффективным в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы [50].

В исследовании RiBBOн-1 оценивалась эффективность применения комбинации бевацизумаба 15 мг/кг с химиотерапией (таксан- и антрациклин-содержащей или капецитабин 2000 мг/м² 14 дней) в первой линии при лечении пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Явных преимуществ этих комбинаций не было выявлено: безрецидивная выживаемость составила 6,5 (при назначении бевацизумаба) против 6,2 мес для химиотерапии без бевацизумаба [51].

С целью определения эффективности бевацизумаба (15 мг/кг) в комбинации с химиотерапией во II линии терапии больных с метастатическим ТНРМЖ было инициировано исследование III фазы RIBBON-2. Были включены 684 больные с метастазами ТНРМЖ, распределенные в соотношении 2:1 на две подгруппы: получающие комбинацию химиотерапии с бевацизумабом или «химиотерапии+плацебо». Схемы химиотерапии включали капецитабин, таксаны (паклитаксел/доцетаксел), гемцитабин, винорелбин на усмотрение исследователей. Авторы отметили значимое увеличение медианы безрецидивной выживаемости при применении бевацизумаба в отличие от подгруппы только с химиотерапией, причем независимо от режима химиотерапии: 7,2 мес против 5,1 мес. Общий ответ составил: 39,5% против 29,6%, соответственно. Значимого отличия в общей выживаемости получено не было. Таким образом, комбинация бевацизумаба с химиотерапией увеличивает безрецидивную выживаемость

во II линии лечения пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы [52].

1.10. Применение ингибиторов микротрубочек нетаксанового ряда в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Эрибулина мезилат был зарегистрирован в России в 2012 году для лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, у которых прогрессирование наступало после применения минимум двух линий химиотерапии, включавших антрациклины и таксаны. Благодаря уникальному механизму действия эрибулин, возможно, обладает более высокой, чем другие ингибиторы микротрубочек, противоопухолевой активностью, а также потенциалом преодоления химиорезистентности, являющейся существенной клинической проблемой. Одобрение эрибулина Европейским агентством по лекарственным средствам в 2011 г. было основано на результатах исследования III фазы EMBRACE (n=762), в котором при назначении эрибулина было продемонстрировано значительное увеличение выживаемости больных распространенным РМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны. В исследовании EMBRACE 19% пациенток имели тройной негативный РМЖ, 16% - HER2-позитивный. 73% больных ранее получали химиотерапию с включением капецитабина. Больные были рандомизированы на две группы в соотношении 2:1 – получавших эрибулин 1,4 мг/м² (1, 8 дни – курсы каждый 21 день) или схему лекарственной терапии на выбор исследователя (цитостатики, гормональные, таргетные препараты в монорежиме). Медиана общей выживаемости составила 13,1 мес для группы больных, леченных эрибулином, против 10,7 мес для второй группы пациенток, получающих лечение на выбор исследователя. Медиана безрецидивной выживаемости равнялась 3,7 мес против 2,3 мес для группы с эрибулином или второй группой, соответственно. Общий ответ составил 12% (0,4% - полный ответ, 11,5% -

частичный ответ) для группы больных, получавших эрибулин и 5% (0 - полный ответ, 5% - частичный ответ) для второй группы пациенток. Следует отметить, что эрибулин показал наибольшую эффективность у больных, имеющих тройной негативный РМЖ [53].

В исследовании II фазы сравнивалась эффективность комбинации эрибулина (1,4 мг/м² 1,8 дни) с рамуцирумабом (10 мг/кг 1 день) по сравнению с монотерапией эрибулином при лечении больных (n=141) с метастазами тройным негативным раком молочной железы. Рамуцирумаб представляет собой рекомбинантное человеческое IgG-антитело, мишенью которого является VEGFR-2, предотвращающее взаимодействие VEGF-лигандов с VEGFR-2. Не было подтверждено преимущества эффективности комбинации препаратов в сравнении с монотерапией эрибулином: медиана безрецидивной выживаемости составила 4,4 против 4,1 мес, медиана общей выживаемости – 13,5 против 11,5 мес, общий ответ – 20% по сравнению с 24% при монотерапии эрибулином. Таким образом, добавление рамуцирумаба к эрибулину не увеличивало эффективность лечения больных с метастазами ТНРМЖ, но повышало частоту побочных эффектов, таких как, астения, головные боли, гипертензия, диарея, кровотечения [54].

1.11. Противоопухолевый полусинтетический эпотилон иксабепилон в лечении метастатического тройного негативного рака молочной железы

По своему происхождению природные эпотилоны А и В относятся к антибиотикам группы макролидов и представляют собой новый класс антимикротрубочковых агентов. В отличие от таксанов эпотилоны блокируют полимеризацию тубулина, что в результате также приводит к стабилизации микротрубочек и остановке митоза с последующим апоптозом и гибелью опухолевой клетки [55]. Важнейшей особенностью эпотилонов является их эффективность при наличии нарушений, которые вызывают развитие множественной лекарственной устойчивости, включая резистентность к антрациклинам и таксанам [56]. На сегодняшний день в

клинической практике широко применяется только иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В второго поколения. Несмотря на некоторую схожесть механизма действия с таксанами, иксабепилон сохраняет активность против таксан-резистентных опухолей, так как взаимодействует с микротрубочками при наличии мутаций бета-тубулина или гиперэкспрессии бета-тубулина III типа [57].

Была проанализирована эффективность и безопасность применения иксабепилона у пациенток с тройным негативным РМЖ. 556 больных с ТНРМЖ были включены в 5 исследований II фазы. При применении иксабепилона в неoadъювантной режиме у пациенток с тройным негативным РМЖ полный ответ был достигнут у 25% из них (в отличие от 15% больных при других фенотипах рака молочной железы). При наличии метастатического ТНРМЖ назначение иксабепилона приводило к достижению общего ответа в 6-55% (по данным 5 исследований) среди пациенток с тройным негативным РМЖ. Сходные показатели получены при метастазах и других фенотипов РМЖ. При применении комбинации иксабепилона с капецитабином частота общего ответа составила 23% при тройных негативных опухолях. Медиана безрецидивной выживаемости была значимо больше при назначении иксабепилона с капецитабином (4,2 мес) по сравнению с терапией капецитабином в монорежиме (1,7 мес) [58].

1.12. Ингибиторы тирозинкиназы в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Применение ингибиторов рецепторов тирозинкиназы на клеточной мембране способствует предотвращению VEGF-опосредованного ангиогенеза сосудов опухоли. Было оценено действие двух ингибиторов тирозинкиназ– сунитиниба и сорафениба – на пролиферацию эндотелиальных клеток у больных с метастатическим ТНРМЖ. Назначение в монотерапии сунитиниба в дозе 37,5 мг ежедневно не продемонстрировало преимущества по сравнению с назначением стандартных схем химиотерапии:

общий ответ составил 9 против 12%, медиана безрецидивной выживаемости – 1,7 против 2,5 мес, медиана общей выживаемости – 9,4 против 10,5 мес, соответственно [59]. В исследовании SOLTI-0701 сорафениб 400 мг в комбинации с капецитабином 1000 мг/м² (1-14 дни) показал преимущество по сравнению с монотерапией капецитабином по медиане безрецидивной выживаемости (6,4 против 4,1 мес), но не по медиане общей выживаемости – 17,5 против 16,1 мес, соответственно [60].

В исследовании NU07B1 (n=237) оценивалась эффективность сорафениба в комбинации с паклитакселом. Было продемонстрировано улучшение результатов лечения пациенток с метастазами ТНРМЖ при применении комбинации сорафениба (400 мг) с паклитакселом 90 мг/м² 1 р/нед (3 недели, 1 неделя перерыв) по сравнению с назначением «паклитаксела+плацебо» в первой линии: медиана безрецидивной выживаемости составила 8,1 против 5,6 мес, длительность лечебного ответа – 5,6 против 3,7 мес, общий ответ – 67 против 54%, соответственно. Преимущества в общей выживаемости получено не было ни для одной из групп: 16,7 против 17,4 мес, соответственно [61].

В исследование AC01B07 было включено 180 больных с метастазами ТНРМЖ, которым назначалась комбинация сорафениба (400 мг/сут) с гемцитабином (1000 мг/м² 1,8 дни) или капецитабином (1000 мг/м² 1-14 дни) в сравнении с эффективностью «сорафениба (400 мг/сут)+плацебо» для другой группы пациенток: интервал безрецидивной выживаемости составил 3,4 против 2,7 мес, соответственно. Однако не было продемонстрировано статистически значимого различия по общему ответу на лечение (19,8 против 12,7%, соответственно). Кроме того, комбинация с сорафенибом чаще приводила к появлению побочных реакций, таких как, стоматиты (10 против 0%), тромбоцитопения (10 против 1%), анемия (5 против 0%) [62].

1.13. Применение иммунотерапии в лечении пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Опубликовано несколько исследований по изучению роли PD-1 сигнального пути и иммунотерапии больных ТНРМЖ. PD-1 (programmed cell death 1) представляет собой мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, играет роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток. Данные исследования TCGA [66] подтверждают высокие показатели PD-1 мРНК экспрессии при тройном негативном раке молочной железы по сравнению с другими подтипами [63]. Было показано, что PD-L1 (лиганд-1 программируемой смерти клеток) отсутствует в нормальных тканях молочных желез, но экспрессируется на клетках опухоли примерно в половине всех случаев РМЖ, включая в 20-30% при тройных негативных опухолях [64,65]. Экспрессия PD-L1 связана с базальноподобным подтипом опухоли [66] и характеризуется высокой злокачественностью (grade) и высокой пролиферативной активностью (Ki67) клеток опухоли [67].

Роль иммунотерапии у больных с ТНРМЖ показана в исследованиях профиля генной экспрессии, где продемонстрирована зависимость экспрессии иммуномодуляторных (ИМ) генов и улучшения клинических результатов лечения больных ТНРМЖ при назначении иммунотерапии [68]. Desmedt С. с соавторами были одними из первых, кто создали генетические модули и связали их наличие с различными подтипами РМЖ. Из 7 описанных модулей генетической экспрессии (опухолевая инвазия, иммунный ответ, ангиогенез, апоптоз, пролиферация, ER и HER-2 признаки) только модуль иммунного ответа был связан с прогнозом для ER-/HER2-подгруппы при назначении иммунотерапии. С тех пор несколько исследовательских групп описали прогностическую значимость генов иммунного ответа у больных с ТНРМЖ и ответом на лечение иммунопрепаратами [69,70]. Lehmann В. с соавторами выделили 6 подтипов тройного негативного РМЖ, среди которых был иммуномодуляторный вариант [71]. РНК секвестрирование показало, что данный подтип обладает существенно более высокой экспрессией PD-L1, PD-1 и CTLA-4, что связано с повышенной экспрессией генов, вовлеченных в функционирование Т-

клеток, иммунной транскрипции, интерферонового (IFN) ответа. Это доказывает, что существует подгруппа пациенток ТНРМЖ, для которой ингибиторы иммунных контрольных точек могут показать высокую эффективность [72].

В 2016г при проведении исследования IV фазы (KEYNOTE-012) была зарегистрирована эффективность препарата пембролизумаба при ТНРМЖ [72]. Пембролизумаб, также известный как Кейтруда (Keytruda, Merck), представляет собой высокоселективное гуманизированное моноклональное антитело изотипа IgG4-карпа, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на поверхности Т-клеток и PD-L1, и PD-L2 лигандами, находящимися на клетках опухоли и ее микроокружения. В исследовании KEYNOTE-012 было показано, что применение пембролизумаба в дозе 10 мг/кг каждые две недели продемонстрировало высокую эффективность у ранее получавших химиотерапию больных с метастатическим ТНРМЖ. Первоначально был проведен скрининг опухолевых образцов 111 больных с метастазами ТНРМЖ на PD-L1 позитивный статус. У 65 (58,6%) из них были выявлены PD-L1 позитивные опухоли, из которых 32 больные были включены в исследование. Все пациентки имели метастазы тройного негативного рака молочной железы, 25% ранее получали более 5 линий системной терапии по поводу прогрессирования заболевания; 46,9% - 3-4 линии. Из 32 больных у 27 была оценена эффективность лечения согласно критериям RECIST v1.1. Среди этих 27 пациенток показатель общего ответа на лечение составил 18,5%. У 1 (3,7%) больной выявлен полный ответ, у 4 (14,8%) пациенток – частичный ответ, у 7 (25,9%) больных – стабилизация заболевания, а у 13 (48,1%) пациенток отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания. Контроль заболевания (полный ответ, частичный ответ и стабилизация заболевания) составил 44,4%. Медиана длительности ответа на лечение равнялась 17,9 нед. Исследователи подчеркивают безопасность и хорошую переносимость при применении пембролизумаба. Кроме того, важным является факт достижения ответа на

лечение в 18,5%, включая 1 полный ответ, у неоднократно леченных больных [72].

В исследовании III фазы KEYNOTE-019 запланировано сравнение эффективности и безопасности монотерапии пембролизумабом в дозе 200 мг 1 раз в 3 недели и химиотерапии в монорежиме одним из следующих препаратов, на выбор исследователя: капецитабин, эрибулин, гемцитабин или винорельбин – у пациенток с PD-L1 позитивным метастатическим тройным негативным раком молочной железы, ранее получивших 1 или 2 линии системной терапии по поводу прогрессирования заболевания. Лечение будет продолжаться до 35 курсов или прогрессирования, возникновения непереносимой токсичности или решения больной/исследователя о прекращении терапии. Эффект будет оцениваться каждые 9 недель. Набор в данное исследование будет продолжен до 600 пациенток, что позволит оценить эффективность иммунотерапии у больных с метастазами ТНPMЖ [73].

Атезолизумаб (MPDL3280A) является PD-L1 антагонистом, ингибирующим связывание PD-L1/PD-1 и PD-L1/B7.1, что повышает противоопухолевую Т-клеточную активность [74]. Проведена Ia фаза исследования, изучавшая эффективность атезолизумаба у неоднократно леченых пациенток с метастатическим ТНPMЖ с PD-L1 позитивным и негативным статусом [75]. В исследование были включены 52 больных с метастатическим тройным негативным PMЖ. У 70% пациенток имелись висцеральные метастазы, у 24% - метастазы в кости. У 89% включенных больных ранее было проведено более 4 линий системной терапии (антрациклины, таксаны, препараты платины). У 69% пациенток имелся PD-L1-позитивный статус опухолевых клеток. Эффективность атезолизумаба была получена у 21 из 54 больных с уровнем PD-L1 5% и более. Общий ответ составил 19%, 24-недельная безрецидивная выживаемость выявлена у 27% пациенток. Отмечены 2 полных и 2 частичных ответа. Медиана продолжительности ответа на лечение еще не достигнута (18-56 недель).

Медиана выживаемости составила 40 недель. У 3-х пациенток отмечен феномен «псевдопрогрессирования». Этот феномен был описан Emens L [76] и другими исследователями, как связанный с анти-PD-L1 терапией. Атезолизумаб показал хорошую переносимость у больных. Самые частые побочные эффекты включали тошноту, рвоту, гипертермию, снижение аппетита и астению 1-2 степени. У 11% больных отмечены побочные явления 4 степени.

Продолжается исследование Ib фазы по оценке эффективности комбинации атезолизумаба 800 мг каждые 2 недели (1 и 15 дни) с пав-паклитакселом 125 мг/м² 1,8,15 дни (каждые 3 недели) у 32 пациенток с метастатическим ТНРМЖ, получавших ранее 3 линии химиотерапии (с включением препаратов таксанового ряда в 87%). Объективный эффект получен у 24 больных. У 4-х пациенток зафиксировано прогрессирование, но, учитывая возможность феномена «псевдопрогрессирования», лечение было продолжено. Результаты будут доложены позже [77].

Кроме того, продолжается исследование III фазы по оценке эффективности атезолизумаба с пав-паклитакселом в качестве I линии у пациенток с метастатическим тройным негативным раком молочной железы [76].

В исследовании I фазы JAVELIN сообщается об эффективности PD-L1 антитела Авелумаба у больных с метастатическими опухолями молочных желез. Лечение подверглись 168 пациенток, из них 58 больных – с ТНРМЖ, 72 пациентки – с ER+/HER2- раком молочной железы, 26 больных – с HER2-позитивным РМЖ. Лечебный эффект зарегистрирован у 8 пациенток, из них 5 больных с ТНРМЖ (8,6%). Это исследование показало, что пациентки с PD-L1 экспрессией более чувствительны к иммунотерапии, чем больные с PD-L1-негативным статусом (33,3% против 2,4%). Экспрессия PD-L1 ассоциируется с повышением показателей общего ответа у подгруппы ТНРМЖ (4 из 9 PD-L1 позитивных пациенток против 1 из 39 PD-L1 негативных опухолях ответили на лечение). Авелумаб показал хорошую

переносимость и безопасность у больных. Окончательные результаты исследования ожидаются в ближайшее время [78].

1.14. Резюме

Тройной негативный рак молочной железы представляет собой агрессивный подтип опухоли с ограниченными лекарственными возможностями, связанными с отсутствием рецепторов эстрогена, прогестерона и HER-2/neu. ТНРМЖ характеризуется плохим прогнозом при рецидиве болезни. Основным методом лечения пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы является лекарственная терапия. Проведенные исследования по оценке эффективности лечения больных с метастатическим тройным негативным РМЖ основаны на использовании схем химиотерапии (таких как, таксан- и антрациклин-содержащие схемы) и назначения новых иммунопрепаратов. Не существует единых общепринятых стандартов лечения в I, II, III и последующих линиях химиотерапии при появлении у больных с ТНРМЖ метастазов, не описаны особенности смены линий лекарственной терапии, способные оказаться эффективными у неоднократно леченных пациенток. Дальнейшие исследования по применению в клинической практике новых комбинаций препаратов являются актуальными для больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика 86 больных, получавших специальное лечение, до включения их в протокол исследования

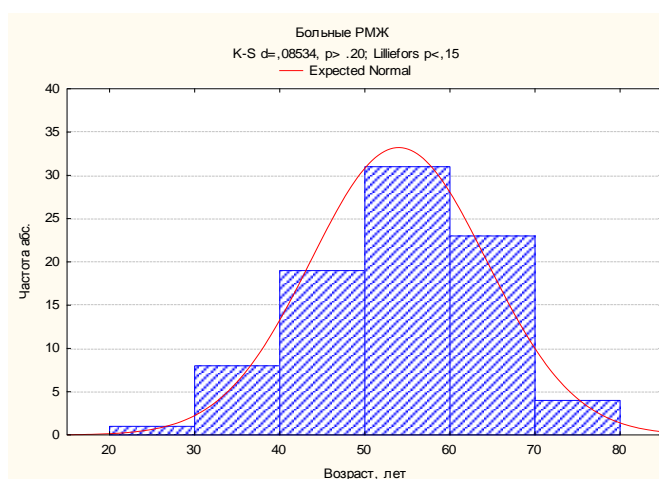
В исследование были включены 86 больных с тройным негативным раком молочной железы, которым на различных этапах проводилось специальное лечение. В таблице 1 представлены данные о медиане возраста пациенток на момент постановки диагноза рака молочной железы.

Табл. 1. Медиана возраста больных с тройным негативным раком молочной железы

	Минимальный	Средний	Максимальный
Возраст, лет	28,8	53,9	75,6

Усредненный показатель возраста составил 54 (28-76) года. На диаграмме 1 показана частота распределения пациенток (%) в зависимости от возраста. Наибольшую группу больных составили пациентки в возрасте 40-70 лет (63%). Число пациенток до 40 лет было 10%. Больные 70 лет и старше составили 27%.

Диаграмма 1. Распределение больных в зависимости от возраста



На этапе первичного обследования для верификации диагноза и установки стадии заболевания были использованы следующие диагностические методы:

1. Клинический метод (осмотр, анализ жалоб, данных пальпации и прочее).

2. Лабораторный метод (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на онкомаркер СА 15-3, клинический анализ мочи).

3. Метод морфологической диагностики (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследования первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастатических узлов).

4. Методы лучевой диагностики (УЗИ; остеосцинтиграфия; КТ, МРТ по показаниям; рентгенография; ЭХО-КГ сердца по показаниям).

В общей группе больных, включенных в исследование, на первом этапе был установлен диагноз тройного негативного рака молочной железы на различных стадиях заболевания. Распределение пациенток в зависимости от стадии (TNM) заболевания в общей группе больных представлено в таблице 2.

Табл. 2. Распределение больных по стадиям заболевания

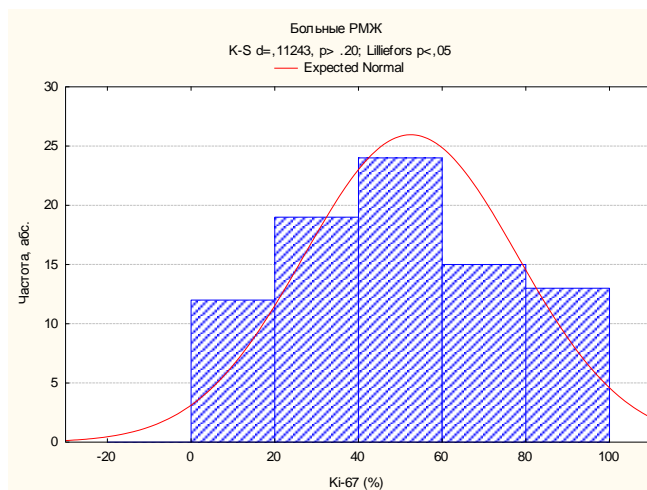
TNM	Число больных
T ₁₋₃ N ₀ M ₀	21 (24,4%)
T ₁₋₃ N ₁ M ₀	17 (19,8%)
T ₁₋₃ N ₂₋₃ M ₀	13 (15,1%)
T ₄ N ₁ M ₀	10 (11,6%)
T ₄ N ₂₋₃ M ₀	5 (5,8%)
T ₁₋₃ N ₀₋₃ M ₁	6 (6,9%)
T ₄ N ₀₋₃ M ₁	13 (15,1%)
T _x N ₁ M ₁	1 (1,2%)
Всего	86 (100%)

При первичной постановке диагноза рака молочной железы у 21 (24,4%) больной не было выявлено метастазов в регионарные и отдаленные лимфоузлы (N₀M₀). У 45 (52,3%) пациенток диагностированы метастазы в регионарные лимфоузлы (N₁, N₂₋₃). 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 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%.

На диаграмме 2 показано распределение больных в зависимости от величины показателя индекса пролиферативной активности Ki-67.

Диаграмма 2. Распределение больных в зависимости от величины показателя индекса пролиферативной активности Ki-67



Согласно международным рекомендациям минимальным показателем пролиферативной активности Ki-67 принято значение до 14% (низкая пролиферативная активность). Показатель Ki-67 более 14% указывает на высокую пролиферативную активность опухоли. При более распространенной стадии заболевания у больных наблюдались преимущественно высокие значения индекса пролиферативной активности Ki-67. При III-IV стадии заболевания величина индекса Ki-67 колебалась от 47,6% до 61,9%, что указывает на высокую злокачественность первичной опухоли и высокий потенциал метастазирования.

Предоперационная химиотерапия была проведена 29 (33,7%) из 86 пациенток. Следует отметить, что число курсов предоперационной химиотерапии колебалось от 2 до 8. Распределение больных в зависимости

от количества курсов предоперационной химиотерапии представлено в таблице 3.

Табл. 3. Число курсов предоперационной химиотерапии, проведенных 29 больным

Общее число больных	Количество курсов предоперационной химиотерапии, частота абс.,(%)					
	2	3	4	5	6	8
29	9 (31%)	2 (6,9%)	10 (34,5%)	2 (6,9%)	4 (13,8%)	2 (6,9%)

Большинству пациенток (72,4%) проведено от 2 до 4 курсов предоперационной химиотерапии.

Больным в предоперационном периоде назначались различные схемы химиотерапии. Схемы предоперационной химиотерапии и число пациенток представлены в таблице 4.

Табл. 4. Схемы предоперационной химиотерапии и число больных

Схема предоперационной химиотерапии	Число больных (n=29)	
	Абс.количество	%
CAF	6	20,7
AC	10	34,4
FAC	5	17,2
Паклитаксел	2	6,9
Цисплатин+винорельбин	1	3,4
Карбоплатин+доцетаксел	2	6,9
CMF	1	3,4
AC → FAC	1	3,4
AC → паклитаксел	1	3,4
Всего	29	100,0

Таким образом, наиболее часто проводилась химиотерапия с включением доксорубицина. Как следует из таблицы 4 при проведении предоперационной химиотерапии чаще применяли схемы AC, CAF и FAC. Так, из 29 больных, которым проводились различные схемы

предоперационной химиотерапии, 23 (79,3%) пациенткам назначался доксорубицин.

Следует отметить, что предоперационную химиотерапию назначали преимущественно больным первично-распространенным раком молочной железы, что и нашло свое отражение в таблице 5.

Табл. 5. Клиническая стадия и частота назначения предоперационной химиотерапии

Стадия заболевания	Общее число больных	Число больных, которым проведена предоперационная химиотерапия	
		Абс. количество	%
1	4	-	-
2a	20	1	5,0
2b	13	3	23,1
3a	10	5	50,0
3b	14	13	92,9
3c	5	3	60,0
4	20	4	20,0
Всего	86	29	33,7

При анализе частоты назначения различных схем предоперационной химиотерапии было отмечено увеличение ее у больных с III клинической стадией. Частота назначения предоперационной химиотерапии колебалась от 50% при IIIa стадии до 92,9% при IIIb стадии заболевания. Следует отметить, что 4-м (20,0%) пациенткам с первично установленной IV стадией заболевания удалось провести предоперационную химиотерапию с последующим выполнением хирургического лечения.

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. Полученные результаты при назначении предоперационной химиотерапии указывают на высокую лечебную эффективность

предоперационной химиотерапии с включением в схемы противоопухолевого антибиотика доксорубицина.

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 проводилась мастэктомия по Мадден – 45 (52,3%) из 86 больных. 18 (20,9%) пациенткам выполнена 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%) больной – мастэктомия по Холстеду.

Морфологическое исследование операционного материала всем 73 больным позволили установить не только морфологическое строение опухоли и наличие или отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, но и установить степень лечебного патоморфоза опухоли после проведенных курсов предоперационной химиотерапии.

При гистологическом исследовании операционного материала у 38% больных 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. Распределение больных в зависимости от количества курсов адьювантной химиотерапии представлено в таблице 6.

Табл. 6. Распределение больных в зависимости от количества курсов адьювантной химиотерапии

Количество курсов адъювантной химиотерапии	Количество больных	
	Абс. количество	%
2	2	4,8
3	2	4,8
4	25	59,5
6	13	30,9
Всего	42	100,0

Большинству больных (59,5%) было проведено 4 курса адъювантной химиотерапии, а 30,9% пациенток – 6 курсов.

Распределение больных, которым была проведена адъювантная химиотерапия, в зависимости от стадии заболевания представлено в таблице 7.

Табл. 7. Распределение больных, которым была проведена адъювантная химиотерапия, в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания (I-III)	Общее число больных с I-III стадиями заболевания	Количество больных, которым проведена адъювантная химиотерапия	
		Абс. количество больных	%
1	4	2	50,0
2a	20	11	55,0
2b	13	11	84,6
3a	10	7	70,0
3b	14	7	50,0
3c	5	4	80,0
Всего	66	42	63,6%

П

ри рассмотрении частоты назначения адъювантной химиотерапии было отмечено проведение ее преимущественно у больных со II-III стадиями.

Частота проведения адъювантной химиотерапии колебалась от 55% при Па стадии до 80% при IIIc стадии.

Распределение больных в зависимости от схемы, проведенной им адъювантной химиотерапии представлено в таблице 8.

Табл. 8. Распределение больных в зависимости от схемы адъювантной химиотерапии

Схема адъювантной химиотерапии	Число больных	
	Абс. количество	%
АС	10	23,8
ТАС	5	11,9
CAF	17	40,5
Паклитаксел+доксорубицин	2	4,8
Цисплатин+винорельбин	2	4,8
CMF	4	9,5
Доцетаксел+цисплатин	2	4,8
Всего	42	100,0

Из 42 больным адъювантная полихимиотерапии с включением в схемы доксорубицина (схемы АС, ТАС, САФ, паклитаксел+доксорубицин) 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 адъювантной химиотерапии и хирургического вмешательства. При 1 и 2а стадиях в большинстве случаев (75%) лучевая терапия не назначалась. Лучевая терапия была проведена при 2b стадии 12 (92%) больным, при 3а стадии 7 (70%) пациенткам, при 3с стадии – 2 (40%) больным. При первично диагностированной 4 стадии заболевания лучевая терапия проведена 8 (40%) из 20 пациенток.

В исследование были включены 86 больных, которыми до включения в наше исследование на определенных этапах лечения в разных лечебных учреждениях проводилась пред- и послеоперационная химиотерапия,

хирургическое лечение и лучевая терапия, у которых в различные сроки были диагностированы множественные висцеральные метастазы.

Таким образом, исследуемая группа больных с тройным негативным раком молочной железы представляет наиболее тяжелую популяцию для изучения новых схем химиотерапии, обусловленную распространенностью опухолевого процесса.

2.2. Характеристика четырех групп больных, включенных в протокол исследования

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 и обследования с целью уточнения распространенности метастатического процесса.

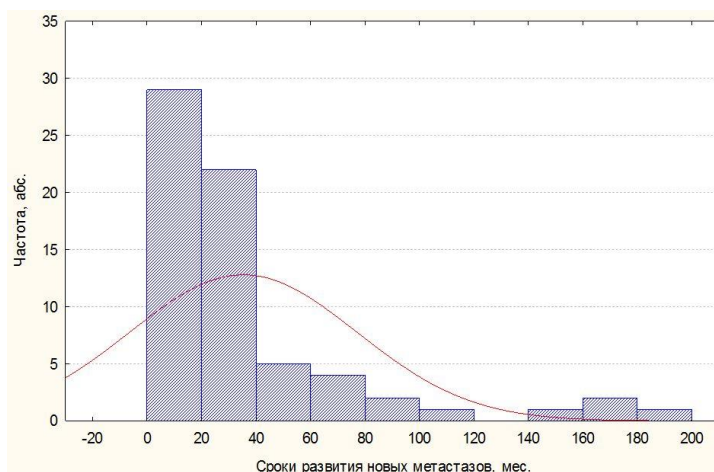
При оценке сроков манифестации прогрессирования у 66 (76,7%) из общей группы 86 больных было отмечено, что медиана безрецидивной выживаемости составила 21,8 мес (2,0-181,1 мес).

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 3.

Как видно из диаграммы 3, наибольшая частота выявления прогрессирования заболевания приходилась на срок до 20 месяцев.

Как показал анализ безрецидивной выживаемости пациенток четырех групп, 3 года переживают 26,9%, а 5 лет – 16,4% пациенток. По группам различий в безрецидивной выживаемости не выявлено.

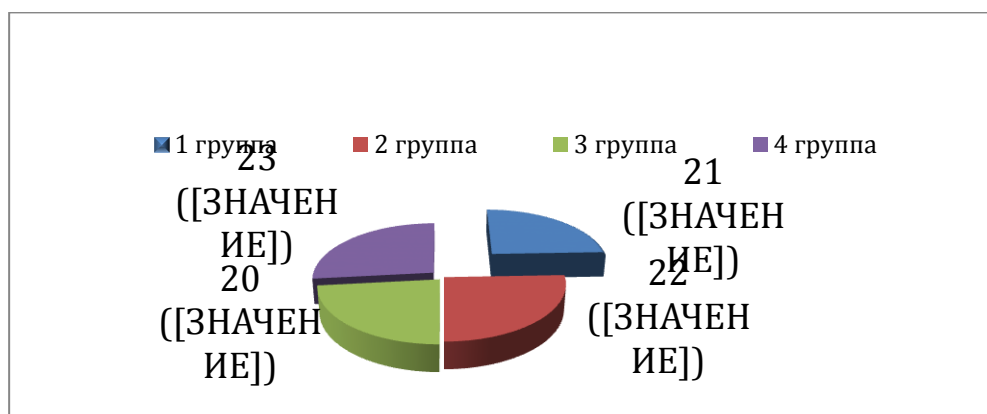
Диаграмма 3. Распределение сроков манифестации прогрессирования у больных



В результате анализа зависимости наличия или отсутствия у больных прогрессирования заболевания, было отмечено, что проведение предоперационной химиотерапии не приводило к удлинению сроков безрецидивной выживаемости ($p=0,07$). Напротив, назначение адъювантной химиотерапии больным в послеоперационном периоде значительно улучшало показатели безрецидивной выживаемости ($p=0,028$).

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

Диаграмма 4. Распределение больных с тройным негативным раком молочной железы по группам



Как видно из диаграммы 4, численный состав групп был примерно одинаковым.

По возрасту пациенток также не было различий в группах. В таблице 9 представлены сведения об усредненных показателях возраста больных по группам.

Табл. 9. Медиана возраста больных в группах

Группа	1	2	3	4
Медиана возраста в группах	53,876	54,795	53,571	53,669

Как видно из таблицы 9 больные в группах были сопоставимы по усредненному показателю возраста.

В таблице 10 приведены данные по усредненному показателю индекса пролиферативной активности Ki-67 у больных в различных группах.

Табл. 10. Величина показателя индекса пролиферативной активности Ki-67 больных четырех групп

Индекс пролиферативной активности Ki-67	Группа больных			
	1	2	3	4
1-14%	2 (9,5%)	-	3 (15,8%)	2 (9,0%)
15-30%	2 (9,5%)	4 (19,0%)	4 (21,1%)	4 (18,2%)
31-50%	8 (38,1%)	6 (28,6%)	2 (10,5%)	10 (45,5%)
51-95%	9 (42,9%)	11 (52,4%)	10 (52,6%)	6 (27,3%)
Число больных	21 (100%)	21 (100%)	19 (100%)	22 (100%)

Как видно из таблицы 10, 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.

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

Табл. 11. 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 10 число больных с 4 стадией заболевания на момент постановки диагноза практически не различалось в четырех группах.

Распределение 20 больных с первично диагностированной 4 стадией заболевания в зависимости от локализации метастазов представлено в таблице 12.

Табл. 12. Локализация метастазов и число больных с 4 стадией заболевания на момент диагностики первичной опухоли в группах

Локализация метастазов у больных с 4 стадией	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Всего
Метастазы в легкие	1 (20%)	-	1(16,7%)	-	2 (10%)
Метастазы в печень	-	-	2(33,3%)	1(20%)	3 (15%)
Метастазы в кости	-	-	1(16,7%)	1(20%)	2 (10%)
Метастазы в кожу/мягкие ткани	1 (20%)	-	-	-	1 (5%)
Метастазы в лимфоузлы	2 (40%)	1 (25%)	-	-	3 (15%)
Метастазы в головной мозг	-	-	-	1(20%)	1 (5%)
Метастазы в печень+кости	-	-	1(16,7%)	-	1 (5%)
Метастазы в печень+кожу/мягкие ткани	1 (20%)	-	-	-	1 (5%)
Метастазы в кожу/мягкие ткани+лимфоузлы	-	3 (75%)	1(16,7%)	-	4 (20%)
Метастазы в легкие+кости+лимфоузлы	-	-	-	1(20%)	1 (5%)
Метастазы в печень+кожу/мягкие ткани+головной мозг	-	-	-	1(20%)	1 (5%)
Всего пациенток с метастазами	5 (100%)	4(100%)	6(100%)	5(100%)	20 100%)

Группы не различались по числу пациенток с исходно генерализованным процессом ($p < 0,5$), и число больных с различными локализациями метастазов было сопоставимым по группам. Сочетанное

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

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 13 представлены данные по локализации отдаленных метастазов у пациенток 4-х групп.

Табл. 13. 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 мозг	1 (1,2%)	-	-	-	1 (4,3%)
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%)

Метастатическое поражение легких без вовлечения других органов у пациенток наблюдалось редко, и частота его выявления колебалась от 4,5% до 19,0%. Частота выявления метастазов в печень без поражения других

органов и тканей имело место у 4,3-5,0% пациенток. У 4,5-17,4% больных было диагностировано метастатическое поражение костей без вовлечения других органов. Метастазы в мягкие ткани и кожу без метастатического поражения других органов выявлялись у 5-9,5% больных. Только метастатическое поражение лимфоузлов встречалось у 4,3-19,0% пациенток в группах. Метастазы в головной мозг выявлены у 1 больной 4 группы. Сочетанное метастатическое поражение легких и печени выявлялось у 4,5-5,0% больных. Метастазы в легкие и кости встречались у 4,5-8,7% больных в группах. Сочетанное метастатическое поражение легких, кожи и мягких тканей выявлено в 4,8-8,7% случаев. У 4,3-18,2% пациенток было диагностировано метастатическое поражение легких и лимфоузлов. Сочетанное метастатическое поражение легких и головного мозга выявлено у 1 (4,3%) больной в 4 группе. Метастазы в печень и кости диагностированы у 1 (5,0%) больной 3 группы. Сочетанное метастатическое поражение печени, кожи и мягких тканей наблюдалось редко и было выявлено у 4,8-5% пациенток (у 1 больной I группы и 1 пациентки III группы). У 1 (4,8%) больной 1 группы диагностировано сочетанное поражение печени и лимфоузлов. У 2 (8,7%) пациенток IV группы выявлены метастазы в кости, кожу и мягкие ткани. Сочетанное метастатическое поражение костей и лимфоузлов встречалось у 4,5-10,0% больных. У 4,8-18,2% пациенток было диагностировано сочетанное метастатическое поражение кожи, мягких тканей и лимфоузлов. У 1 (4,3%) больной 4 группы выявлено множественное сочетанное метастазирование в легкие, печень и кости. Сочетанное метастатическое поражение легких, печени и лимфоузлов диагностировано у 1 (4,8%) больной 1 группы. У 1 (4,3%) больной в 4 группе выявлено множественное сочетанное метастазирование в легкие, кости и отдаленные лимфоузлы. Сочетанное метастатическое поражение легких, кожи, мягких тканей и лимфоузлов встречалось у 5,0-9,1% пациенток. У 1 (4,3%) больной 4 группы выявлено множественное сочетанное метастазирование печени, костей, кожи и мягких тканей. Сочетанное метастатическое поражение

печени, костей и лимфоузлов диагностировано у 1 (5,0%) больной III группы. У 1 (4,3%) больной 4 группы выявлено множественные сочетанные метастазы в печень, кожу и головной мозг. У 4,5-5,0% пациенток выявлено множественное сочетанное метастатическое поражение в легкие, кости, кожу, мягкие ткани и лимфоузлы.

Как следует из таблицы 13 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.

После проведения 86 больным различных схем лекарственной терапии по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы 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.

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.

2.3. Статистический анализ результатов исследования лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

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» [79], 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.

Обобщенные данные по статистическому анализу результатов клинического исследования приведены в следующих разделах работы.

**ГЛАВА 3. ОЦЕНКА НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С
МЕТАСТАЗАМИ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ (Результаты собственных исследований)**

3.1. Эффективность 1 линии химиотерапии при метастазах тройного негативного рака молочной железы

Как было указано в главе «Введение» главной целью нашего 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.

3.1.1. Первая группа. Результаты проведения 1 линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

Пациенткам первой группы после выявления у них прогрессирования заболевания в качестве 1 линии противоопухолевой терапии проведена разработанная нами новая схема с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела.

Бевацизумаб является гуманизированным противоопухолевым моноклональным антителом, препятствует процессу ангиогенеза за счет нейтрализации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), препятствуя росту сети кровеносных сосудов опухоли и метастатических узлов.

Оксалиплатин является противоопухолевым средством, производным платины, способен быстро взаимодействовать с ДНК, блокировать ее синтез и последующую репликацию.

Паклитаксел, специфически связываясь с бета-тубулином микротрубочек, подавляет реорганизацию сети микротрубочек, нарушая фазу митозов опухолевых клеток.

Пациенткам по поводу метастазов в отдаленные органы и ткани была назначена новая 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.

Распределение больных первой группы в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии колебалось от 4 до 8. Эти данные представлены в таблице 14.

Табл. 14. Распределение больных в зависимости от количества курсов химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела

Число курсов 1 линии химиотерапии в первой группе	Количество больных в первой группе		Общее количество курсов химиотерапии
	Абс. количество	%	
4	7	33,3	28
6	9	42,9	54
7	2	9,5	14
8	3	14,3	24
Всего	21	100,0	120

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 15.

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.

Табл. 15. 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

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+паклитакел» 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, не было.

Кроме оценки непосредственных результатов лечения у больных первой группы после проведения 1 линии химиотерапии, была изучена чувствительность метастазов в зависимости от локализации.

При обследовании 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. Анализ результатов лечения больных с метастатическим поражением легких по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» показал, что они оказались чувствительными в 44,4% случаев.

Табл. 16. Эффективность бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела в 1 линии по локализации метастатических очагов

Локализация метастазов	Число больных	Лечебный эффект			
		Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
Метастазы в легкие	4	1 (25%)	-	-	3 (75%)
Метастазы в легкие и другие органы	5	1 (20%)	2 (40%)	-	2 (40%)
Метастазы в печень	1	-	-	-	1 (100%)
Метастазы в печень и другие органы	4	-	1 (25%)	-	3 (75%)
Метастазы в кости	2	-	1 (50%)	-	1 (50%)
Метастазы в кости и другие органы	1	-	1 (100%)	-	-
Метастазы в кожу и мягкие ткани	2	1 (50%)	1 (50%)	-	-
Метастазы в кожу и мягкие ткани и другие органы	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-	-
Метастазы в лимфоузлы	4	3 (75%)	1 (25%)	-	-
Метастазы в лимфоузлы и другие органы	4	3 (75%)	-	-	1 (25%)

Метастазы в печень выявлены у 5 (23,8%) пациенток, из них у 4 (80%) больных в сочетании с метастатическим поражением других органов, у 1 (20%) пациентки – без вовлечения других органов и тканей. Метастазы тройного негативного рака молочной железы в печень оказались малочувствительными к химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела.

У 3 (14,3%) из 21 пациентки имелись метастазы в кости, из них у 2-х (66,7%) больных диагностировано метастатическое поражение костей без вовлечения других органов, а у 1 (33,3%) больной диагностировано сочетанное поражение костей и легких. При метастазах в кости отмечена частичная их регрессия у 2-х (66,7%) из 3-х больных.

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

Метастатическое поражение кожи и мягких тканей выявлено у 5 (23,8%) из 21 пациентки, из них у 3 (60%) больных в сочетании с метастатическим поражением других органов, у 2 (40%) пациенток – без вовлечения других органов и тканей. Таким образом, метастазы в кожу и мягкие ткани, как и при поражении других органов, так и без него, оказались высокочувствительными к химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел», что позволило достичь полной регрессии в 60% случаев и частичной у 40% пациенток.

Метастазы в отдаленные лимфоузлы имелись у 8 (38,1%) из 21 пациентки, из них у 4-х (50%) больных – в сочетании с поражением других органов и тканей, у 4-х (50%) пациенток выявлено поражение лимфоузлов без вовлечения других органов. 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.

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.

3.1.2. Вторая группа. Результаты проведения 1 линии химиотерапии по схеме ТАС у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Пациенткам второй группы после прогрессирования тройного негативного рака молочной железы проводилась 1 линия химиотерапии по схеме ТАС: доцетаксел 75 мг/м^2 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. Распределение больных второй группы в зависимости от количества курсов химиотерапии по схеме ТАС представлено в таблице 17.

Табл. 17. Распределение больных второй группы в зависимости от количества курсов 1 линии химиотерапии по схеме ТАС

Число курсов 1 линии химиотерапии во второй группе	Количество больных во второй группе		Общее количество курсов химиотерапии
	Абс. количество	%	
2	1	4,5	2
3	4	18,2	12
4	2	9,1	8
5	4	18,2	20
6	10	45,5	60
7	1	4,5	7
Всего	22	100,0	109

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 18.

Табл. 18. 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.

Кроме оценки непосредственных результатов лечения после 1 линии химиотерапии по схеме ТАС у больных во второй группе, был проведен анализ эффективности химиотерапии метастазов в зависимости от их локализации.

Табл. 19. Эффективность схемы ТАС в 1 линии по локализации метастатических очагов

Локализация метастазов	Число больных	Лечебный эффект			
		Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование
Метастазы в легкие	1	-	-	-	1 (100%)
Метастазы в легкие и другие органы	9	1 (11,1%)	3 (33,3%)	-	5 (55,5%)
Метастазы в печень и другие органы	1	-	-	-	1 (100%)
Метастазы в кости	1	-	1 (100%)	-	-
Метастазы в кости и другие органы	3	-	1 (33,3%)	-	2 (66,7%)
Метастазы в кожу и мягкие ткани	2	1 (50%)	1 (50%)	-	-
Метастазы в кожу и мягкие ткани и другие органы	7	4 (57,1%)	-	2 (28,6%)	1 (14,3%)
Метастазы в лимфоузлы	4	1 (25%)	2 (50%)	-	1 (25%)
Метастазы в лимфоузлы и другие органы	12	3 (25%)	3 (25%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)

Из 22 пациенток во второй группе метастатическое поражение легких диагностировано у 10 (45,4%) больных, из них у 9 (90%) пациенток – в сочетании с метастатическим поражением других органов. Метастазы в легкие при сочетанном поражении с другими органами 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, из них у 1 (25%) больной диагностировано метастатическое поражение костей без вовлечения других органов, а у 3 (75%) больных – сочетанное поражение костей и других органов и тканей. После проведения химиотерапии по схеме ТАС у 2 (50%) из 4-х больных с метастазами в кости отмечена частичная регрессия костных очагов.

Метастатическое поражение кожи и мягких тканей выявлено у 9 (40,9%) из 22 пациенток, из них у 2 (22,2%) больных без вовлечения других органов и тканей, у 7 (77,8%) пациенток – в сочетании с метастатическим поражением других органов. 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. Таким образом, метастазы в кожу и мягкие ткани как без вовлечения других органов, так и при сочетанном поражении других органов, оказались высокочувствительными к химиотерапии по схеме ТАС.

Метастазы в отдаленные лимфоузлы имелись у 16 (72,7%) из 22 пациенток во второй группе, из них у 12 (75%) больных – в сочетании с поражением других органов и тканей, у 4-х (25%) пациенток выявлено поражение лимфоузлов без вовлечения других органов. 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.

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.

3.1.3. Третья группа. Результаты проведения 1 линии химиотерапии по схеме САФ у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

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), доксорубицин 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. Распределение больных в зависимости от количества курсов представлено в таблице 20.

Табл. 20. Распределение больных в зависимости от количества курсов 1 линии химиотерапии по схеме САФ

Число курсов 1 линии химиотерапии в третьей группе	Количество больных в третьей группе		Общее количество курсов химиотерапии
	Абс. количество	%	
2	4	20,0	8
3	4	20,0	12
4	3	15,0	12
5	4	20,0	20
6	4	20,0	24
13	1	5,0	13
Всего	20	100,0	89

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 21.

Табл. 21. Непосредственная эффективность 1 линии химиотерапии по схеме CAF

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 CAF 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 CAF 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.

Кроме оценки непосредственных результатов лечения был проведен анализ чувствительности метастазов в зависимости от их локализации к химиотерапии по данной схеме.

Табл. 22. Эффективность схемы CAF в 1 линии по локализации метастатических очагов

Локализация метастазов	Число больных	Лечебный эффект			
		Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование

Метастазы в легкие	1	-	-	-	1 (100%)
Метастазы в легкие и другие органы	4	-	-	-	4 (100%)
Метастазы в печень	1	-	-	-	1 (100%)
Метастазы в печень и другие органы	4	1 (25%)	-	2 (50%)	1 (25%)
Метастазы в кости	4	-	-	-	4 (100%)
Метастазы в кости и другие органы	5	-	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Метастазы в кожу и мягкие ткани	1	-	-	-	1 (100%)
Метастазы в кожу и мягкие ткани и другие органы	6	-	1 (16,7%)	-	5 (71,4%)
Метастазы в лимфоузлы	2	-	1 (50%)	-	1 (50%)
Метастазы в лимфоузлы и другие органы	7	1 (14,3%)	-	-	6 (85,7%)

Метастатическое поражение легких было диагностировано у 5 (25%) из 20 пациенток, из них у 1 (20%) больной имелись метастазы в легкие без вовлечения других органов, а у 4 (80%) больных – метастатическое поражение легких в сочетании с поражением других органов и тканей. Таким образом, метастазы в легкие у больных с тройным негативным раком молочной железы оказались нечувствительными к химиотерапии по схеме CAF в 1 линии.

Метастазы в печень выявлены у 5 (25,0%) пациенток, из них у 4 (80%) больных в сочетании с метастатическим поражением других органов, у 1 (20%) пациентки – без вовлечения других органов и тканей. Таким образом, 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.

У 9 (45,0%) из 20 пациенток имелись метастазы в кости, из них у 4-х (44,4%) больных диагностировано метастатическое поражение костей без вовлечения других органов, а у 5 (55,5%) пациенток – сочетанное поражение костей и других органов. При метастазах в кости не отмечена их чувствительность к химиотерапии 1 линии по схеме CAF (в 66,7% зарегистрировано прогрессирование метастатического процесса).

Метастатическое поражение кожи и мягких тканей выявлено у 7 (35,0%) из 20 пациенток, из них у 6 (85,7%) больных в сочетании с метастатическим поражением других органов, у 1 (14,3%) пациентки – без вовлечения других органов и тканей. Прогрессирование метастатического процесса имело место у 6 (85%) из 7 больных с тройным негативным раком молочной железы с метастазами в кожу и мягкие ткани. Следовательно, метастазы указанной локализации оказались нечувствительными к химиотерапии по схеме CAF.

Метастазы в отдаленные лимфоузлы были диагностированы у 9 (45%) из 20 пациенток, из них у 7 (77,8%) больных – в сочетании с поражением других органов и тканей, у 2 (22,2%) пациенток выявлено поражение лимфоузлов без вовлечения других органов. Как видно из таблицы 21 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.

Таким образом, схема химиотерапии CAF в ряде случаев позволяет добиться контроля заболевания у больных с метастазами в печень и редко кости.

3.1.4. Четвертая группа. Результаты проведения 1 линии химиотерапии по схеме «паклитаксел+цисплатин» у больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы

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. Распределение больных в зависимости от количества курсов химиотерапии по схеме ПЦ представлено в таблице 23.

Табл. 23. Количество курсов химиотерапии ПЦ и число больных

Число курсов 1 линии химиотерапии в четвертой группе	Количество больных в четвертой группе		Общее количество курсов химиотерапии
	Абс. количество	%	
2	3	13,0	6
3	1	4,3	3
4	7	30,4	28
5	1	4,3	5
6	8	34,8	48
8	3	13,0	24
Всего	23	100,0	114

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 24.

Табл. 24. 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 в виде регрессии всех имеющихся у больных метастатических очагов 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.

Кроме оценки непосредственных результатов лечения пациенток четвертой группы 1 линией химиотерапии по схеме ПЦ, была изучена чувствительность метастазов в зависимости от их локализации к химиотерапии по схеме «паклитаксел+цисплатин».

Табл. 25. Эффективность схемы ПЦ в 1 линии по локализации метастатических очагов

Локализация метастазов	Число больных	Лечебный эффект			
		Полный	Частичный	Стабили- зация	Прогресси- рование
Метастазы в легкие	2	-	2 (100%)	-	-
Метастазы в легкие и другие органы	10	-	4 (40%)	-	6 (60%)
Метастазы в печень	1	-	-	-	1 (100%)
Метастазы в печень и другие органы	3	1 (33,3%)	-	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Метастазы в кости	4	-	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
Метастазы в кости и другие органы	7	-	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)
Метастазы в кожу и мягкие ткани и другие органы	8	4 (50%)	2 (25%)	-	2 (25%)
Метастазы в лимфоузлы	1	-	-	-	1 (100%)
Метастазы в лимфоузлы и другие органы	4	2 (50%)	-	-	2 (50%)
Метастазы в головной мозг	1	-	1 (100%)	-	-
Метастазы в головной мозг и другие органы	2	-	1 (50%)	-	1 (50%)

Метастатическое поражение легких было диагностировано у 12 (52,2%) из 23 пациенток четвертой группы, из них у 2 (16,7%) больных имелись метастазы в легкие без вовлечения других органов, а у 10 (83,3%) больных – метастатическое поражение легких в сочетании с поражением других органов и тканей. После проведение химиотерапии по схеме ПЦ непосредственный эффект в виде частичной регрессии метастазов в легких был получен у 6 (50%) из 12 больных.

Метастазы в печень выявлены у 4 (17,4%) больных, из них у 3 (75%) больных в сочетании с метастатическим поражение других органов, у 1 (25%) пациентки – без вовлечения других органов и тканей. 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.

У 11 (47,8%) из 23 пациенток выявлены метастазы в кости, из них у 4 (36,4%) больных диагностировано метастатическое поражение костей без вовлечения других органов, а у 7 (63,6%) пациенток – сочетанное поражение костей и других органов. 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.

Метастатическое поражение кожи и мягких тканей в сочетании с метастатическим поражением других органов выявлено у 8 (34,9%) пациенток. 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 отдаленные лимфоузлы были выявлены у 5 (21,7%) из 23 пациенток, из них у 4 (80%) больных – в сочетании с поражением других органов и тканей, у 1 (20%) пациенток выявлено поражение только лимфоузлов. Метастазы в лимфоузлы оказались чувствительными к химиотерапии по схеме ПЦ у 2 (40%) из 5 пациенток.

У 3 (13%) больных были диагностированы метастазы в головной мозг, из них у 1 (33,3%) больной – без вовлечения других органов и тканей, у 2 (66,7%) пациенток – с поражением других органов. 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.

3.2. Оценка непосредственной эффективности изученных схем химиотерапии в зависимости от локализации отдаленных метастазов

При проведении 1 линии химиотерапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела у пациенток первой группы с метастазами тройного негативного рака молочной железы было получено достоверное улучшение результатов лечения по сравнению с результатами трех других групп. Так, в первой группе при метастазах в кожу и мягкие ткани у 100% пациенток был достигнут непосредственный эффект (полная и частичная регрессия метастатических узлов), у 87% больных – при метастазах в лимфоузлы и у 44% пациенток – при метастатическом поражении легких.

Распределение больных четырех групп в зависимости от чувствительности метастазов различных локализаций к схемам химиотерапии «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел», ТАС, САФ, ПЦ представлено в таблице 26. При этом учитывалось наличие метастатического поражения одной области или нескольких органов, благодаря чему был показан дискорданс чувствительности метастазов разных локализаций к одной и той же схеме химиотерапии, и был сделан вывод о преимуществах определенной схемы при наличии метастатического поражения конкретной области.

Продемонстрирована значимая зависимость эффекта от локализации метастазов, так метастазы в отдаленные лимфоузлы, кожу и мягкие ткани оказались высокочувствительными к противоопухолевой терапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина, паклитаксела практически в 100% случаев. Метастазы в легкие оказались нечувствительными к химиотерапии

по схеме САФ. Низкая чувствительность отмечена при метастазах в печень независимо от схемы проводимой химиотерапии.

Табл. 26. Лечебная эффективности изученных схем химиотерапии в 1 линии в зависимости от локализации метастазов

Локализация метастазов	Группы больных	Количество больных с мтс	Сочетание с вовлечением других органов	Эффект первой линии				p
				Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	
Кости	1	3 (14,3%)	Без вовлечения	0	1 (50%)	0	1 (50%)	0,21
			С вовлечением	0	1 (100%)	0	0	
	2	4 (18,2%)	Без вовлечения	0	1 (100%)	0	0	
			С вовлечением	0	1 (33,3%)	0	2 (66,7%)	
	3	9 (45,0%)	Без вовлечения	0	0	0	4 (100%)	
			С вовлечением	0	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	
	4	11 (47,8%)	Без вовлечения	0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	
			С вовлечением	0	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	
Легкие	1	9 (42,8%)	Без вовлечения	1 (25%)	0	0	3 (75%)	0,22
			С вовлечением	1 (20%)	2 (40%)	0	2 (40%)	
	2	10 (45,4%)	Без вовлечения	0	0	0	1 (100%)	
			С вовлечением	1 (11,1%)	3 (33,3%)	0	5 (55,5%)	
	3	5 (25,0%)	Без вовлечения	0	0	0	1 (100%)	
			С вовлечением	0	0	0	4 (100%)	
	4	12 (52,2%)	Без вовлечения	0	2 (100%)	0	0	
			С вовлечением	0	4 (40%)	0	6 (60%)	
Печень	1	5 (23,8%)	Без вовлечения	0	0	0	1 (100%)	0,67
			С вовлечением	0	1 (25%)	0	3 (75%)	
	2	1 (4,5%)	Без вовлечения	0	0	0	0	
			С вовлечением	0	0	0	1 (100%)	
	3	5 (25,0%)	Без вовлечения	0	0	0	1 (100%)	
			С вовлечением	1 (25%)	0	2 (50%)	1 (25%)	
	4	4 (17,4%)	Без вовлечения	0	0	0	1 (100%)	
			С вовлечением	1 (33,3%)	0	1 (33,3%)	1 (33,3%)	
Локализация метастазов	Группы больных	Количество	Сочетание с вовлечением	Эффект первой линии				p
				Полный	Частичный	Стабилизация	Прогрессирование	

		больных с мтс	других органов	эффект	эффект			
Отдаленные лимфоузлы	1	8 (38,1%)	Без вовлечения	3 (75%)	1 (25%)	0	0	0,058
			С вовлечением	3 (75%)	0	0	1 (25%)	
	2	16 (72,7%)	Без вовлечения	1 (25%)	2 (50%)	0	1 (25%)	
			С вовлечением	3 (25%)	3 (25%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	
	3	9 (45,0%)	Без вовлечения	0	1 (50%)	0	1 (50%)	
			С вовлечением	1 (14,3%)	0	0	6 (85,7%)	
	4	5 (21,7%)	Без вовлечения	0	0	0	1 (100%)	
			С вовлечением	2 (50%)	0	0	2 (50%)	
Головной мозг	1	-	Без вовлечения	-	-	-	-	-
			С вовлечением	-	-	-	-	
	2	-	Без вовлечения	-	-	-	-	
			Без вовлечения	-	-	-	-	
	3	-	Без вовлечения	-	-	-	-	
			С вовлечением	-	-	-	-	
	4	3	Без вовлечения	0	1 (100%)	0	0	
			С вовлечением	0	1 (50%)	0	1 (50%)	
Кожа, мягкие ткани	1	5 (23,8%)	Без вовлечения	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0,022
			С вовлечением	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	0	
	2	9 (40,9%)	Без вовлечения	1 (50%)	1 (50%)	0	0	
			С вовлечением	4 (57,1%)	0	2 (28,6%)	1 (14,3%)	
	3	7 (35,0%)	Без вовлечения	0	0	0	1 (100%)	
			С вовлечением	0	1 (16,7%)	0	5 (71,4%)	
	4	8 (34,9%)	Без вовлечения	0	0	0	0	
			С вовлечением	4 (50%)	2 (25%)	0	2 (25%)	

Таким образом, было отмечено, что улучшение результатов лечения отмечалось у больных первой группы, после проведения им схемы химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела, по сравнению с тремя другими при метастазах тройного негативного рака молочной железы. Проведенное исследование демонстрирует общую тенденцию к улучшению результатов лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы при применении схемы

противоопухолевой терапии «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел». Результаты, полученные при применении данной схемы при метастазах в мягкие ткани, кожу, лимфоузлы, позволяют высказаться о высокой непосредственной эффективности по сравнению с другими схемами.

3.3. Результаты применения химиотерапии в подгруппе больных с первичной IV стадией заболевания

Нами отдельно проанализирована эффективность четырех исследуемых схем химиотерапии в подгруппе пациенток с первичной IV стадией заболевания, у которых на момент верификации диагноза тройного негативного рака молочной железы были выявлены отдаленные метастазы. Как уже указывалось выше, у 20 (23,2%) из 86 пациенток исходно диагностирована IV стадия заболевания. Из них 5 больных включены в состав 1 группы, 4 пациентки – в состав 2 группы, 6 больных включены в 3 группу, 5 пациенток были в 4 группе. При лечении этих больных был проведен анализ эффективности химиотерапии каждой из четырех исследуемых схем с учетом того факта, что исходно речь идет о генерализованном опухолевом процессе, кроме того, показана эффективность химиотерапии по чувствительности первичной опухоли и метастазов в отдаленных органах и тканях.

В первой группе у 5 (23,8%) из 21 больной исходно при верификации диагноза рака молочной железы диагностирована IV стадия заболевания. У 1 больной установлена стадия T1N1M1 (метастазы в лимфоузлы шеи), у 1 пациентки – стадия T2N1M1 (метастазы в кожу и мягкие ткани), у 1 больной – стадия T4N1M1 (метастазы в печень, кожу и мягкие ткани), у 2-х пациенток – T4N2M1 (у 1 из них выявлены метастазы в легкие, у второй – в лимфоузлы средостения).

У больных выполнено иммуногистохимическое исследование, показатель индекса пролиферативной активности Ki-67 составил от 50 до 90%, что указывает на высокую злокачественность первичной опухоли

3 больным была проведена предоперационная химиотерапия: 1 больной – по схеме CAF (6 курсов), 2-м пациенткам – по схеме AC (5 курсов). У 2 из 3 пациенток после проведения химиотерапии по схемам AC и CAF по данным маммографии и УЗИ удалось достичь эффекта в виде уменьшения первичной опухоли и метастазов в размерах после химиотерапии. Одной пациентке в связи с дальнейшим прогрессированием заболевания в виде увеличения размеров первичной опухоли после проведения предоперационной химиотерапии хирургическое лечение выполнить не удалось.

4 из 5 пациенток выполнено хирургическое лечение: 1 больная подверглась мастэктомии по Мадден, 2 пациенткам проведена мастэктомия по Пейти и 1 больной выполнена мастэктомия по Холстеду. При гистологическом исследовании операционного материала выявлен лекарственный патоморфоз 1-2 степени.

В дальнейшем 2-м больным в послеоперационном периоде и 1 неоперированной больной (с прогрессированием метастатического процесса в лимфоузлах шеи на фоне предоперационной химиотерапии) проведена лучевая терапия на первичный очаг и зоны метастазирования.

5 больным первой группы с IV стадией после окончания первичного лечения (предоперационная химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия) была назначена схема противоопухолевой терапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина, паклитаксела. Было проведено 4-6 курсов. После проведения химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» у 2 больных с IV стадией заболевания отмечено прогрессирование метастатического процесса в легких и печени, у 1 больных с метастазами в лимфоузлы шеи – частичный эффект, при метастазах в кожу и мягкие ткани – частичный эффект. Кроме того, у неоперированной пациентки отмечена полная регрессия первичной опухоли.

Продолжительность эффекта у 3 пациенток составила 2-4 мес.

У неоперированной больной с метастазами в отдаленные лимфоузлы с продолженным ростом после предоперационной химиотерапии по схеме АС (2 курса) назначена схема с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела, была достигнута полная регрессия первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах шеи. От предложенной операции пациентка отказалась. Продолжительность эффекта составила 4 месяца.

Таким образом, новая схема химиотерапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина, паклитаксела продемонстрировала значительную эффективность у больных с IV стадией заболевания при метастазах в кожу, мягкие ткани, лимфоузлы и по первичной опухоли молочной железы.

Во второй группе у 4 (18,2%) из 22 больных исходно диагностирована IV стадия заболевания с отдаленными метастазами в различные органы и ткани. У 1 больной установлена стадия T4N1M1 (метастазы в кожу, мягкие ткани и парааортальные лимфоузлы), у 1 пациентки – T4N2M1 (метастазы в лимфоузлы шеи), у 1 больной – стадия T4N3M1 (метастазы в кожу, мягкие ткани, лимфоузлы средостения), у 1 пациентки – TхN1M1 стадия (метастазы в надключичные лимфоузлы).

При иммуногистохимическом исследовании показатель индекса пролиферативной активности Ki-67 составил 30-70%.

У 1 из 4 пациенток с T4N3M1 (метастазы в кожу, мягкие ткани и парааортальные лимфоузлы) стадией заболевания удалось выполнить хирургическое лечение (мастэктомия по Мадден) с последующей лучевой терапией (в предоперационном периоде химиотерапия не проводилась). Также лучевая терапия была проведена неоперированной больной с T4N2M1 стадией заболевания. Двум другим пациенткам в связи с распространенностью заболевания хирургическое лечение и лучевая терапия не проводилась.

Четырем больным с IV стадией заболевания в качестве 1 линии проводилась химиотерапия по схеме ТАС. Было проведено 4-6 курсов химиотерапии.

У всех 4 больных с IV стадией заболевания (с метастазах в отдаленные лимфоузлы, кожу и мягкие ткани) после проведения химиотерапии по схеме ТАС удалось достичь непосредственных результатов лечения, в 50% случае – полного регресса опухолевых очагов и в 50% - частичного эффекта. Также у 3 неоперированных пациентках был отмечен частичный регресс опухоли в молочной железе.

Продолжительность эффекта во второй группе составила 3,7 (2-5) мес. Таким образом, химиотерапия по схеме ТАС в качестве 1 линии показала высокую эффективность у нелеченых больных с первичной IV стадией заболевания при метастазах в кожу, мягкие ткани и лимфоузлы, а также частичная регрессия первичной опухоли.

В третьей группе у 6 (30%) из 20 пациенток исходно диагностирована IV стадия заболевания. У двух больных установлена стадия T4N0M1 (у 1 больной имелись метастазы в печень, у 2-й пациентки – метастазы в печень и кости), у 1 пациентки – стадия T4N1M1 (метастазы в легкие), у 2 больных – стадия T4N2M1 (у 1 пациентки имелись метастазы в печень, у 2-й больной – метастазы в кости), у 1 пациентки – T4N3M1 стадия (метастазы в кожу, мягкие ткани и лимфоузлы шеи).

При ИГХ-исследовании индекс пролиферативной активности Ki-67 варьировал от 40 до 80%.

Пациентке с T4N0M1 стадией (с метастазами в печень) было проведено 6 курсов предоперационной химиотерапии по схеме САФ с частичным эффектом в виде уменьшения первичной опухоли и метастазов в печени. В дальнейшем больной выполнена мастэктомия по Мадден. Отмечена первая степень лекарственного патоморфоза. Еще 2-м больным с T4N3M1 (метастазы в кожу, мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы) и T4N2M1 (метастазы в печень) стадиями выполнена мастэктомия по

Холстеду. Пациентке с T4N2M1 стадией (с метастазами в кости) проведена послеоперационная лучевая терапия на метастатический очаг с паллиативной целью. Неоперированной больной с T4N0M1 стадией также была проведена лучевая терапия на первичную опухоль.

В дальнейшем 6 пациенткам третьей группы проводилась химиотерапия по схеме CAF. Было назначено 3-6 курсов химиотерапии.

Из трех неоперированных больных частичная регрессия первичной опухоли молочной железы выявлена у двух пациенток, дальнейшее прогрессирование заболевания – у одной больной. При метастазах в кости и печень у 1 больной была отмечена полная регрессия метастазов в печени и частичная в костях. У двух пациенток с метастатическим поражением печени после лечения отмечена: у 1 больной – стабилизация заболевания (1 мес), у второй – прогрессирование процесса. После проведения химиотерапии по схеме CAF не выявлена чувствительность метастазов в кожу, мягкие ткани, лимфоузлы и легкие.

Продолжительность эффекта у больных с IV стадией заболевания в третьей группе составила 3,0 (1-5) мес. Таким образом, химиотерапия по схеме CAF в качестве 1 линии обладала незначительной эффективностью у пациенток с первичной IV стадией опухолевого процесса.

В четвертой группе у 5 (21,7%) из 23 пациенток исходно диагностирована IV стадия заболевания. У 1 больной установлена стадия T1N2M1 (метастазы в печень, кожу, мягкие ткани и головной мозг), у 2 пациенток – стадия T3N1M1 (у 1 больной – метастазы в печень, у 2-й пациентки – метастатическое поражение костей), у 1 больной – стадия T3N3M1 (метастазы в головной мозг) и у 1 пациентки – T4N1M1 стадия (метастазы в легкие, кости и лимфоузлы средостения).

При иммуногистохимическом исследовании показатель индекса пролиферативной активности Ki-67 составлял от 30 до 80%.

Пациентке с T3N1M1 (метастазы в кости) выполнена мастэктомия по Мадден. Больной с T3N1M1 стадией с метастазами в печень проведена лучевая терапия на первичную опухоль.

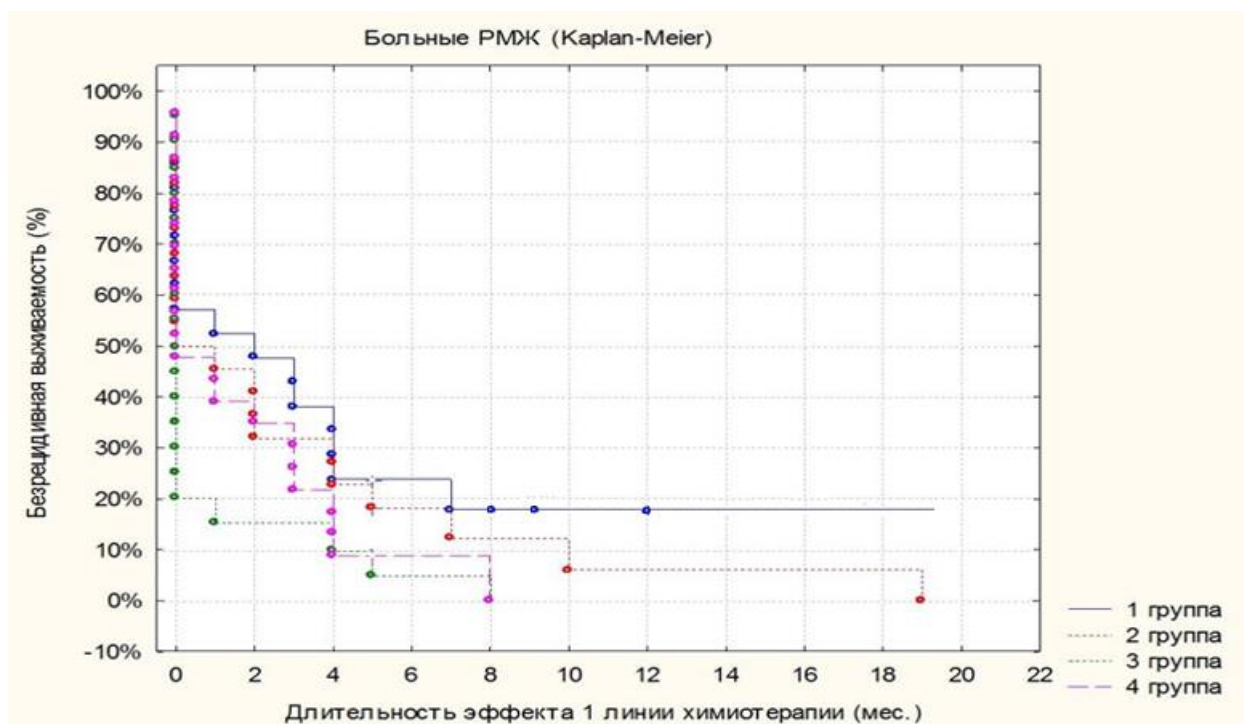
Из четырех неоперированных больных после проведения химиотерапии по схеме ПЦ частичная регрессия первичной опухоли достигнута у 50% пациенток. Не было зафиксировано чувствительности метастазов ни одной локализации при первичной IV стадии заболевания к химиотерапии по схеме ПЦ. У одной больной с метастатическим поражением печени, кожи, мягких тканей и головного мозга и у другой пациентки с метастазами в головной мозг без вовлечения других органов удалось достичь стабилизации метастатического процесса после проведения химиотерапии по схеме ПЦ.

Продолжительность эффекта после проведения химиотерапии по схеме ПЦ у больных с IV стадией заболевания в четвертой группе составила 2,5 (1-4) мес. Таким образом, химиотерапия по схеме «цисплатин+ паклитаксел» в качестве 1 линии показала небольшую эффективность лишь у больных с первичной IV стадией заболевания при метастазах в кожу, мягкие ткани и головной мозг.

3.4. 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 позволили 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 5.

Диаграмма 5. 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 27 представлены данные о распределении больных, достигших стойкой ремиссии заболевания после окончания 1 линии химиотерапии со сроками наблюдения до 20 месяцев.

Как видно из таблицы 27 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» четверо пациенток остаются в стойкой ремиссии со сроками наблюдения от 12 до 20 месяцев.

Табл. 27. 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

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 28.

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.

Табл. 28. 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, 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.

Были изучены особенности прогрессирования заболевания после различных схем химиотерапии 1 линии по группам. При этом мы различали прогрессирование в виде появления метастазов в ранее непораженных органах и тканях, так называемых «новых метастазов», и прогрессирование в виде увеличения размеров и/или количества имеющихся у пациенток метастатических очагов. В таблице 29 показано распределение больных в зависимости от частоты и локализации новых метастазов при прогрессировании заболевания.

Таким образом, после проведения химиотерапии 1 линии по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы прогрессирование заболевания в виде появления «новых метастазов» было диагностировано у

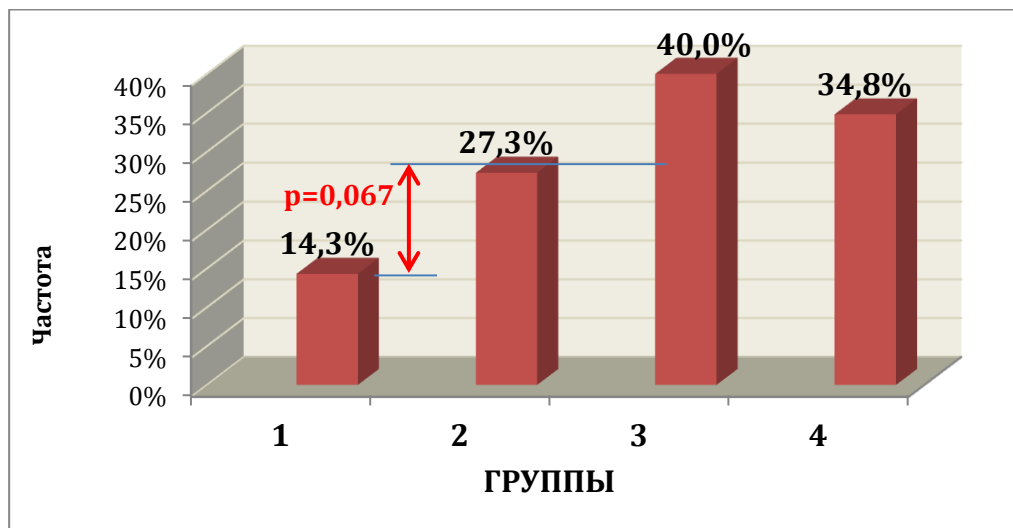
25 (29,1%) из 86 больных: 3 (14,3%) пациенток в 1 группе, 6 (27,3%) больных во 2 группе, 8 (40%) пациенток в 3 группе и 8 (34,8%) больных в 4 группе.

Табл. 29. Локализация и количество «новых метастазов» в различных органах и тканях при прогрессировании

Локализация новых метастазов при прогрессировании	Количество больных			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Кости	-	-	-	1 (4,35%)
Легкие	1 (4,76%)	-	4 (20,0%)	3 (13,04%)
Печень	-	1 (4,55%)	-	1 (4,35%)
Головной мозг	-	2 (9,09%)	2 (10,0%)	-
Кожа/мягкие ткани	2 (9,52%)	-	-	1 (4,35%)
Кости+печень	-	1 (4,55%)	-	-
Легкие+печень	-	1 (4,55%)	-	1 (4,35%)
Легкие+лимфоузлы	-	-	-	1 (4,35%)
Легкие+кожа/мягкие ткани	-	1 (4,55%)	-	-
Лимфоузлы+кожа/мягкие ткани	-	-	1 (5,0%)	-
Легкие+печень+лимфоузлы	-	-	1 (5,0%)	-
Всего	3	6	8	8

На приведенной ниже диаграмме 6 показана частота выявления новых метастазов после проведения различных схем химиотерапии 1 линии по группам.

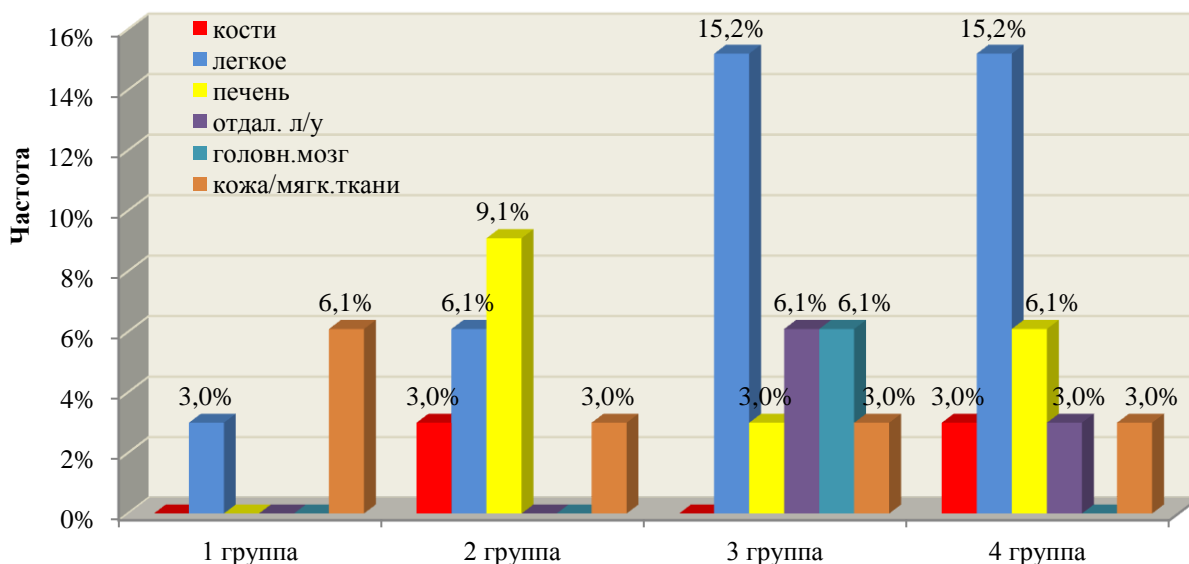
Диаграмма 6. Частота выявления «новых метастазов» по группам



Наибольшая частота выявления метастазов «новых локализаций» при прогрессировании после 1 линии химиотерапии была отмечена в третьей группе (40,0%). Во второй группе «новые метастазы» выявлялись у 27,3% больных, в четвертой группе – у 34,8% пациенток. Достоверное улучшение результатов в виде уменьшения частоты выявления «новых метастазов» было получено у больных первой группы после проведения химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел». У них частота появления «новых метастазов» составила 14,3% ($p=0,067$).

В целом по группам метастазы новой локализации в 39,4% случаев выявлялись в легких, в 18,2% – в печень, в 15,2% – в кожу/мягкие ткани, в 12,1% – в головной мозг, в 9,1% – в отдаленные лимфоузлы и в 6,1% – в кости. Данные по локализации метастазов по группам представлены на диаграмме 7.

Диаграмма 7. Локализация и частота выявления новых метастазов в различных органах и тканях

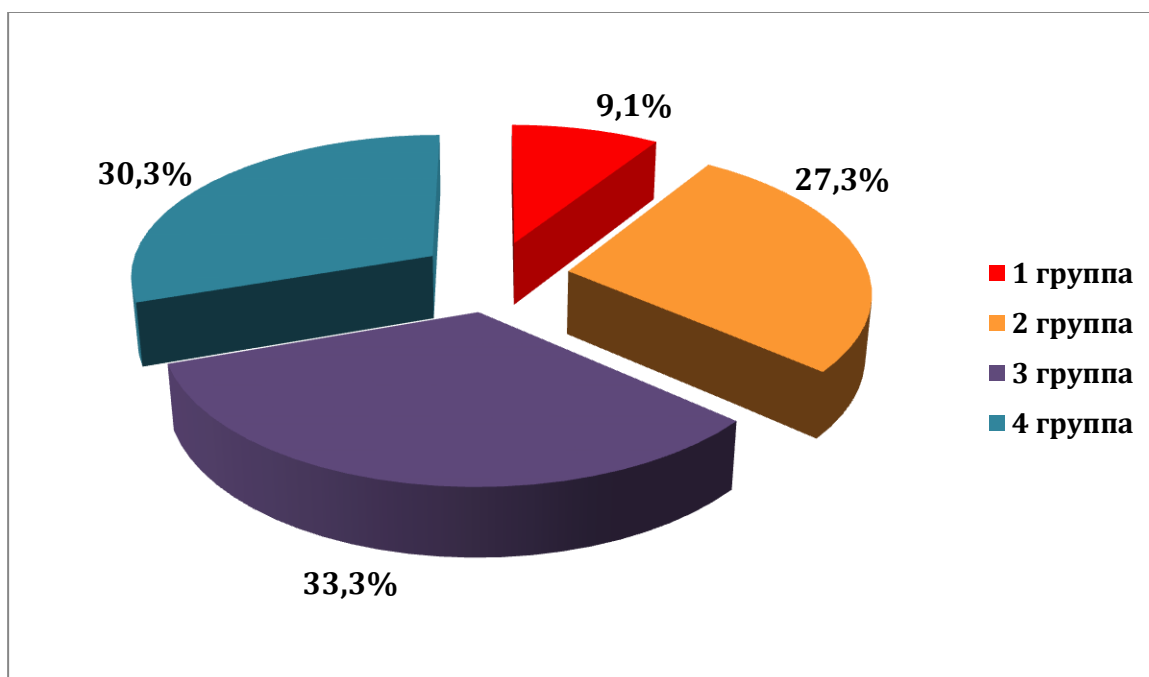


При рассмотрении особенностей локализации метастазов по группам отмечено, что в первой группе в 6,1% выявлялись метастазы в кожу и мягкие ткани, в 3,0% – в легкие. Во второй группе отмечена наибольшая частота метастазирования в печень (9,1%), метастазы в легкие выявлены в 6,1%, в

3,0% –в кожу и мягкие ткани и в 3,0% – в кости. В третьей группе частота выявления метастазов в легкие составили 15,2% случаев, в отдаленные лимфоузлы и головной мозг по 6,1%, в печень и кожу/мягкие ткани у 3,0% больных. В четвертой группе наибольшая частота метастазирования наблюдалась в легкие (15,2%), метастазы в печень у 6,1% больных, метастазы в кости, отдаленные лимфоузлы, кожу и мягкие ткани, соответственно, по 3,0%. Таким образом, в первой группе, по сравнению с остальными, достоверно реже выявлялись метастазы новых локализаций.

У 55 (63,9%) из 86 больных наступило дальнейшее прогрессирование ранее диагностированных метастазов в различных органах и тканях.

Диаграмма 8. Частота метастазирования (увеличение в размерах ранее выявленных метастазов) после проведения 1 линии химиотерапии у больных четырех групп



Наибольшая частота дальнейшего развития имеющихся у пациенток метастазов при прогрессировании после 1 линии химиотерапии была выявлена в третьей группе – у 33,3% больных. В четвертой группе она составила 30,3%, во второй группе – 27,3%. Достоверное улучшение результатов лечения получено у пациенток первой группы, где частота

прогрессирования составила 9,1%. $p < 0,05$ между частотой развития метастазов в первой-третьей группах и в первой-четвертой группах.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования было продемонстрировано, что улучшение показателей результатов лечения отмечено у больных первой группы по сравнению с тремя другими при проведении химиотерапии по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы. Выявлена зависимость лечебного эффекта от локализации метастазов, так, метастазы в легкие и печень оказались менее чувствительными к проводимой химиотерапии. Метастазы в кожу, мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы у больных первой группы оказались наиболее чувствительными к исследуемой новой схеме химиотерапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела. Токсичность предложенной схемы незначительна и не требовала коррекции доз и длительности лечения.

3.5. Особенности прогрессирования заболевания после проведения 1 линии химиотерапии у больных четырех групп

При прогрессировании заболевания после проведенной химиотерапии 1 линии назначалась противоопухолевая терапия 2 линии. Из 86 больных 14 выбыли из исследования, а 72 пациентки продолжили лечение в рамках данного исследования. Распределение больных в зависимости от локализации метастазов перед назначением 2 линии химиотерапии представлено в таблице 30.

Как видно из таблицы 30 наиболее часто встречались у больных метастазы в легкие (30,4%), в лимфоузлы (21,6%) и в кости (16,9%). В первой группе наиболее частой локализацией метастазов были легкие (6,1%) и лимфоузлы (4,1%), во второй группе также – метастазы в легкие (8,8%) и лимфоузлы (8,1%), в третьей группе – метастазы в легкие и лимфоузлы (6,8%), соответственно, в четвертой группе – метастазы в легкие (8,8%) и кости (8,1%).

Табл. 30. Локализация метастазов и число больных в группах

Локализация метастазов	Общая группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Метастазы в легкие	8 (11,1%)	3 (18,7%)	2 (10,5%)	1 (5,3%)	2 (11,1%)
Метастазы в печень	1 (1,4%)	1 (6,2%)	-	-	-
Метастазы в кости	4 (5,5%)	-	1 (5,3%)	1 (5,3%)	2 (11,1%)
Метастазы в кожу/мягкие ткани	3 (4,2%)	-	2 (10,5%)	1 (5,3%)	-
Метастазы в лимфоузлы	7 (9,2%)	4 (25%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	-
Метастазы в головной мозг	2 (2,8%)	-	1 (5,3%)	-	1 (5,5%)
Метастазы в легкие+печень	3 (4,2%)	2 (12,5%)	-	1 (5,3%)	-
Метастазы в легкие+кости	8 (11,1%)	1 (6,2%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	4 (22,2%)
Метастазы в легкие+кожу/мягкие ткани	3 (4,2%)	2 (12,5%)	-	-	1 (5,5%)
Метастазы в легкие+лимфоузлы	3 (4,2%)	-	2 (10,5%)	-	1 (5,5%)
Метастазы в печень+кости	1 (1,4%)	-	-	1 (5,3%)	-
Метастазы в печень+кожу/мягкие ткани	1 (1,4%)	-	-	1 (5,3%)	-
Метастазы в печень+лимфоузлы	1 (1,4%)	1 (6,2%)	-	-	-
Метастазы в кости+кожу/мягкие ткани	2 (2,8%)	1 (6,2%)	-	-	1 (5,5%)
Метастазы в кости+лимфоузлы	3 (4,2%)	-	1 (5,3%)	1 (5,3%)	1 (5,5%)
Метастазы в кожу/мягкие ткани+лимфоузлы	2 (2,8%)	-	1 (5,3%)	1 (5,3%)	-
Метастазы в легкие+печень+кости	2 (2,8%)	-	-	-	2 (11,1%)
Метастазы в легкие+печень+лимфоузлы	4 (5,5%)	1 (6,2%)	2 (10,5%)	1 (5,3%)	-
Метастазы в легкие+кожа/мягкие ткани+лимфоузлы	4 (5,5%)	-	2 (10,5%)	2 (10,5%)	-
Метастазы в легкие+печень+головной мозг	1 (1,4%)	-	1 (5,3%)	-	-
Метастазы в легкие+лимфоузлы+головной мозг	1 (1,4%)	-	1 (5,3%)	-	-

Локализация метастазов	Общая группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Метастазы в легкие+кожа/мягкие ткани+головной мозг	1 (1,4%)	-	-	1 (5,3%)	-
Метастазы в кости+лимфоузлы+кожа/мягкие ткани	1 (1,4%)	-	-	1 (5,3%)	-
Метастазы в легкие+кости+печень+лимфоузлы	2 (2,78%)	-	1 (5,3%)	1 (5,3%)	-
Метастазы в кости+легкие+лимфоузлы+кожу/мягкие ткани	1 (1,4%)	-	-	-	1 (5,5%)
Метастазы в кости+легкие+печень+кожу/мягкие ткани	1 (1,4%)	-	-	-	1 (5,5%)
Метастазы в легкие+печень+лимфоузлы+кожа/мягкие ткани	2 (2,8%)			1 (5,3%)	1 (5,5%)
Всего	72	16	19	19	18

При сравнении между группами общее количество метастазов в первой группе было достоверно ниже, чем в третьей группе ($p=0,03$) на 9-10% и второй группе ($p=0,049$). Метастазы в кости встречались среди больных первой группы в 3,4 раза реже по сравнению с третьей группой и на 5,8% по сравнению с четвертой группой ($p=0,01$). По частоте метастазирования в легкие группы были сопоставимы – 6-9%. По частоте выявления метастазов в печень группы также были сопоставимы – 2,7-4,1%. Для больных четвертой группы была характерна наименьшая (2,7%) частота выявления метастазов в лимфоузлы, а для третьей группы – наибольшей (6,8%). Метастазы в кожу и мягкие ткани реже диагностировали у больных в первой группе и в 2,7 раз чаще у пациенток в 3 группе ($p=0,12$).

3.6. 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 31 показано распределение больных в зависимости от схемы 2 линии химиотерапии.

Табл. 31. 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.

Был проведен анализ эффективности различных схем химиотерапии 2 линии по группам. Распределение больных в первой группе и результаты лечения 2 линией химиотерапии представлены в таблице 32.

Табл. 32. Число больных и лечебный эффект химиотерапии 2 линии в первой группе

Схема химиотерапии 2 линии	Количество больных (n=16)	Непосредственные результаты лечения в первой группе			
		Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация заболевания	Прогрессирование заболевания
Паклитаксел+ доксорубицин	4	-	2 (50%)	-	2 (50%)
Гемцитабин+ карбоплатин	4	-	3 (75%)	-	1 (25%)
Гемцитабин+ доксорубицин	1	-	-	-	1 (100%)
Винорельбин+ капецитабин	4	-	-	1 (25%)	3 (75%)
МММ	1	-	-	-	1 (100%)
ТАС	2	2 (100%)	-	-	-
Всего	16	2	5	1	8

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. Таким образом, в 1 группе полный и частичный эффект зарегистрирован у 7 (43,7%)

из 16 пациенток. Контроль заболевания отмечен у 8 (50%) больных. У 4 (25%) больных 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. Распределение больных в зависимости от непосредственных результатов лечения во второй группе представлено в таблице 33.

Табл. 33. Число больных и лечебный эффект химиотерапии 2 линии во второй группе

Схема химиотерапии 2 линии	Количество больных (n=19)	Непосредственные результаты лечения во второй группе			
		Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация заболевания	Прогрессирование заболевания
Бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел	2	-	2 (100%)	-	-
САФ	1	-	-	-	1 (100%)
Гемцитабин+доксорубицин	1	-	-	-	1 (100%)
Винорельбин+капецитабин	2	-	-	2 (100%)	-
АС	2	-	-	-	2 (100%)
Паклитаксел+карбоплатин	1	-	-	-	1 (100%)
МММ	7	-	-	1 (14,3%)	6 (85,7%)
СМФ	1	-	-	-	1 (100%)
Карбоплатин+этопозид	2	-	1 (50%)	-	1 (50%)
Всего	19	-	3	3	13

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. При использовании схемы «карбоплатин+этопозид» у 2 пациенток с метастазами в легкие и лимфоузлы частичная регрессия выявлена у 1 больной. Таким образом, во 2 группе была отмечена эффективность новой схемы с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела при метастазах в легкие, печень и лимфоузлы.

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 таблице 34 показано распределение больных в зависимости от непосредственных результатов лечения в третьей группе.

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.

Таким образом, в третьей группе незначительную эффективность продемонстрировала схема с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела у больных с метастазами в легкие, печень и лимфоузлы.

Табл. 34. Число больных и лечебный эффект химиотерапии в третьей группе

Схема химиотерапии 2 линии	Количество больных (n=19)	Непосредственные результаты лечения в третьей группе			
		Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация заболевания	Прогрессирование заболевания
Бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел	2	-	1 (50%)	1 (50%)	-
Паклитаксел+доксорубицин	7	-	-	-	7 (100%)
Винорельбин+капецитабин	4	-	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)
Паклитаксел+карбоплатин	2	-	1 (50%)	-	1 (50%)
МММ	3	-	-	1 (33,3%)	2 (66,7%)
СМФ	1	-	-	-	1 (100%)
Всего	19	-	3	3	13

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.

Распределение больных в зависимости от непосредственных результатов лечения после в четвертой группе представлено в таблице 35.

Как видно из таблицы 35, 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.

Табл. 35. Число больных и лечебный эффект химиотерапии в четвертой группе

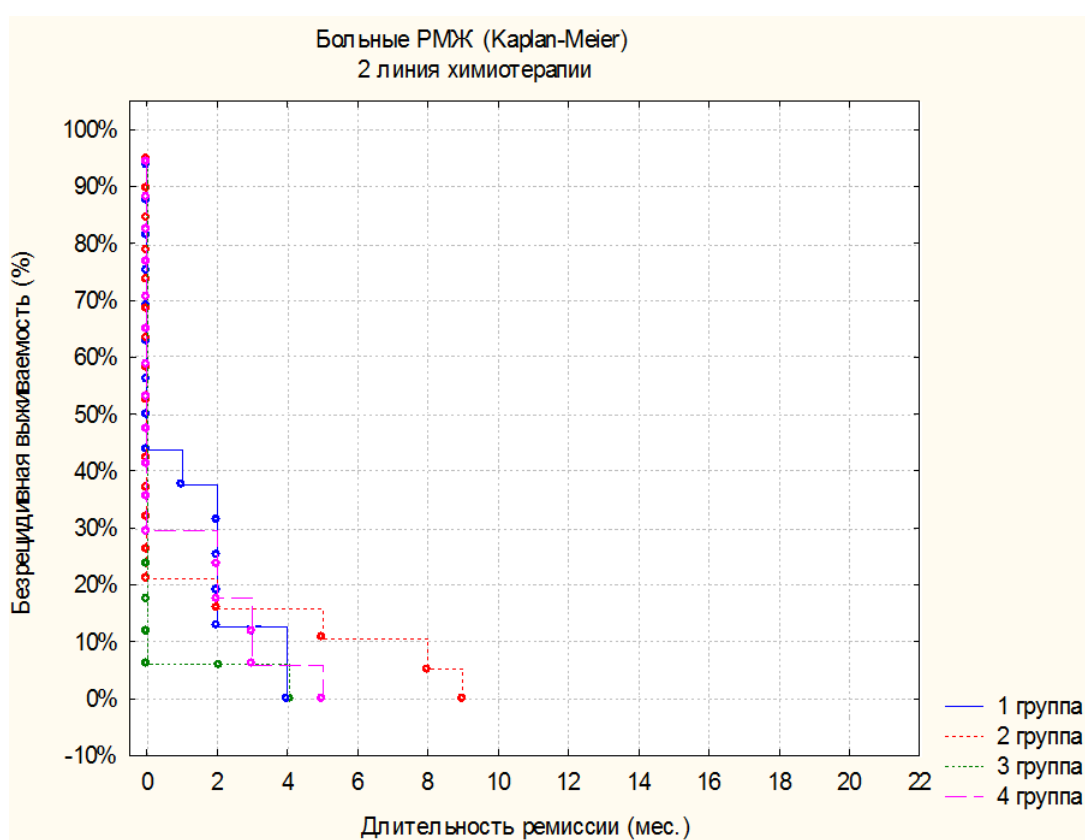
Схема химиотерапии 2 линии	Количество больных (n=18)	Непосредственные результаты лечения в четвертой группе			
		Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация заболевания	Прогрессирование заболевания
Бевацизумаб+ оксалиплатин+ паклитаксел	1	-	1 (100%)	-	-
Паклитаксел+ доксорубицин	2	-	-	1 (50%)	1 (50%)
Гемцитабин+ карбоплатин	2	-	1 (50%)	1 (50%)	-
CAF	1	-	-	-	1 (100%)
Гемцитабин+ доксорубицин	1	-	-	-	1 (100%)
Винорельбин+ капецитабин	1	-	-	-	1 (100%)
АС	3	-	-	-	3 (100%)
МММ	5	-	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3 (66,7%)
CMF	1	-	-	-	1 (100%)
Карбоплатин+ этопозид	1	-	-	-	1 (100%)
Всего	18	-	3	3	12

Таким образом, новая разработанная нами 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.

3.7. 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 9. 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.

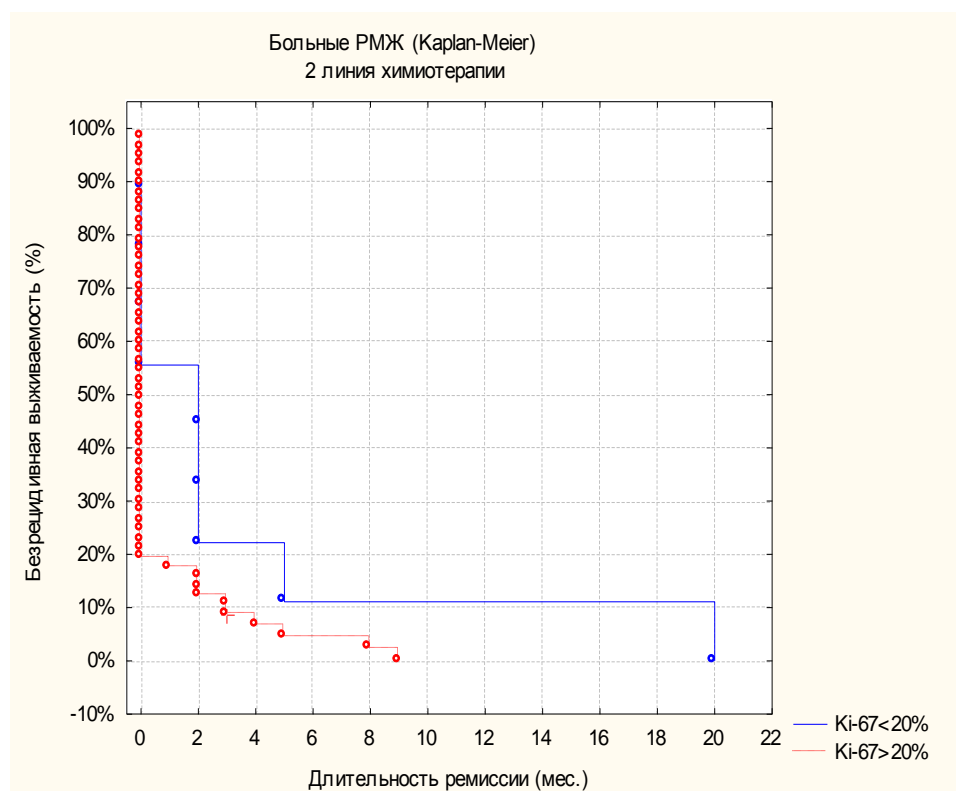
При этом удлинение показателя медианы безрецидивной выживаемости во 2, 3 и 4 группах обусловлено теми больными, которым во 2

линии проведена новая предлагаемая нами схема с применением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела.

При проведении химиотерапии по новой схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» медиана безрецидивной выживаемости составила 4 (1-9) мес, при применении схемы ТАС или ТА – 2,5 (1-4) мес, при схеме САФ – эффект не был достигнут, во всех случаях было диагностировано прогрессирование заболевания.

При этом отмечена взаимосвязь длительности эффекта 2 линии химиотерапии и показателя индекса пролиферативной активности Ki-67. Данные по распределению показателя индекса пролиферативной приведены на диаграмме 10.

Диаграмма 10. Показатель индекса пролиферативной активности Ki-67 и медиана безрецидивной выживаемости



Было показано, что при низком показателе Ki-67 (менее 20%) медиана безрецидивной выживаемости составила 3,5 мес, при высоком уровне показателя Ki-67 (более 20%) – 1 мес. Так, при назначении 5 пациенткам во 2

линии новой схемы «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» у одной больной при показателе Ki-67 15% безрецидивная выживаемость равнялась 4 мес, у остальных трех больных показатель Ki-67 составлял 45-80%, а безрецидивная выживаемость 1-2 мес.

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.

3.8. 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 36.

Чаще больным назначалась 3 линия химиотерапия по схеме МММ, которая была проведена 12 из 40 больных.

Табл. 36. Схемы 3 линии лекарственной терапии и число больных

Схемы 3 линии химиотерапии	Количество больных (абс.)
Бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел	2
Паклитаксел+доксорубин	3
Гемцитабин+карбоплатин	1
CAF	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

Распределение больных в зависимости от количества проведенных им курсов 3 линии химиотерапии представлено в таблице 37.

Табл. 37. Распределение больных четырех групп в зависимости от количества проведенных им курсов 3 линии химиотерапии

Количество курсов 3 линии химиотерапии	Количество больных			
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
2	3	4	2	4
3	1	3	-	1
4	3	1	6	3
5	-	1	-	1
6	2	1	1	-
7	-	-	1	-
8	-	-	1	-
9	1	-	-	-
Всего	10	10	11	9

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.

В таблице 38 показано распределение больных по группам в зависимости от схемы 3 линии лекарственной терапии.

Табл. 38. Распределение больных по группам в зависимости от схемы, проведенной им 3 линии лекарственной терапии

Схема лекарственной терапии 3 линии	Число больных	Количество больных			
		Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Бевацизумаб+ оксалиплатин+ паклитаксел	2	-	2 (20%)	-	-
Паклитаксел+ доксорубицин	3	2 (20%)	-	1 (9,1%)	-
Гемцитабин+ карбоплатин	1	1 (10%)	-	-	-
САФ	1	-	-	-	1 (11,1%)
Винорельбин+ капецитабин	4	-	1 (10%)	2 (18,2%)	1 (11,1%)
АС	3	2 (20%)	1 (10%)	-	-
Паклитаксел+ карбоплатин	2	-	1 (10%)	1 (9,1%)	-
МММ	12	1 (10%)	3 (30%)	6 (54,5%)	2 (22,2%)
Винорельбин+ карбоплатин	2	-	-	1 (9,1%)	1 (11,1%)
Бисфосфонаты в монорежиме	2		-	-	2 (22,2%)
ТАС	1	1 (10%)	-	-	-
СМФ	2	-	1 (10%)	-	1 (11,1%)
Карбоплатин+ этопозид	5	3 (30%)	1 (10%)	-	1 (11,1%)
Всего	40	10	10	11	9

Схемы лекарственной терапии 3 линии были разнообразны, при назначении учитывалось ранее проведенное лечение и состояние больных на момент их назначения.

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.

3.9. 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 39.

Табл. 39. 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.

3.10. 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 MMM – 2 больным, CMF – 1 пациентке и схема «карбоплатин+этопозид» назначена 1 больной.

Пациенткам было проведено 2-6 курсов химиотерапии.

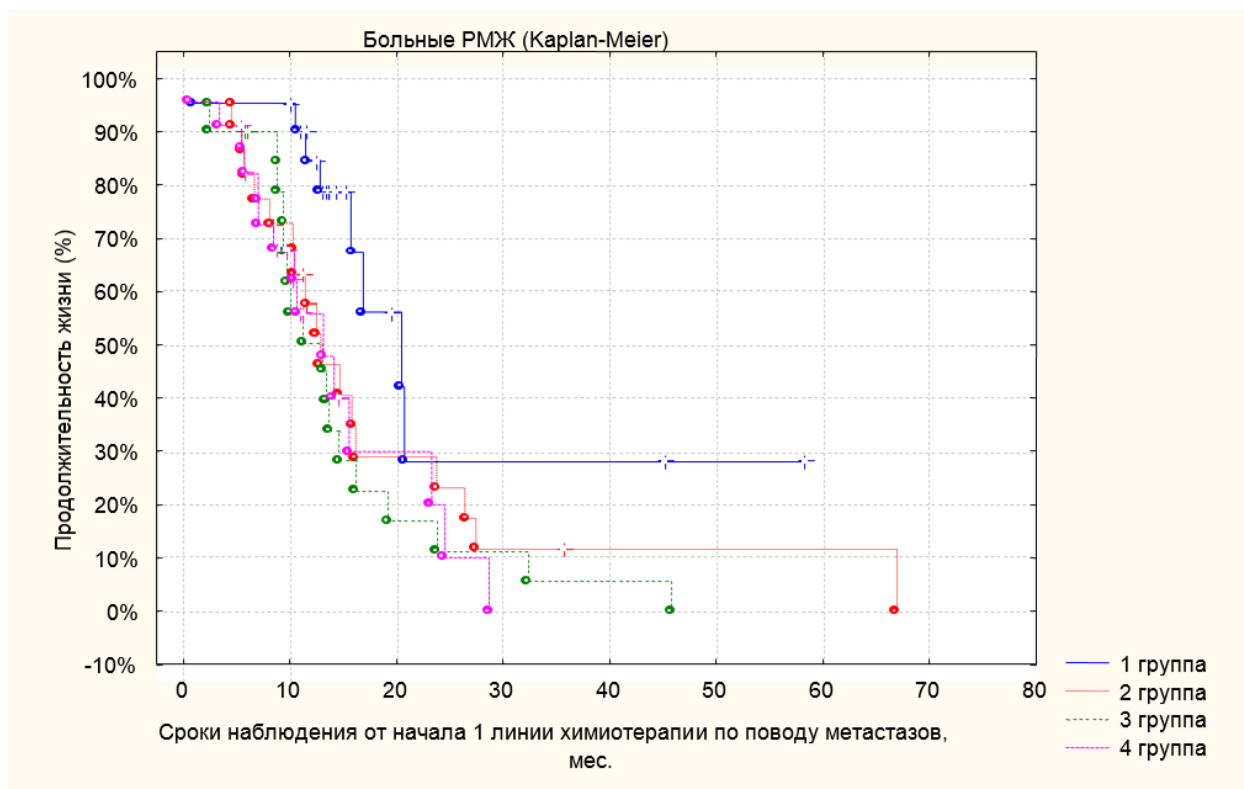
При использовании в 5 линии химиотерапии гемцитабином и карбоплатином у 1 больной с метастазами в кости, кожу и мягкие ткани выявлен частичный эффект, продолжительность ремиссии составила 1 мес. У остальных 5 пациенток диагностировано прогрессирование заболевания. В связи с небольшим количеством больных, которым проведена 5 линия химиотерапии, сделать вывод о эффективности не представляется возможным.

3.11. 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+

окалоплатин+паклитаксел», ТАС, САФ и ПЦ) до момента смерти пациенток. Данные представлены на диаграмме 11.

Диаграмма 11. 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 САФ 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 проведении в 3 линии схемы «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» медиана общей выживаемости составила 13,5 мес.

3.12. 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.

Табл. 40. Риск смерти через 12 месяцев после начала 1 линии химиотерапии по группам

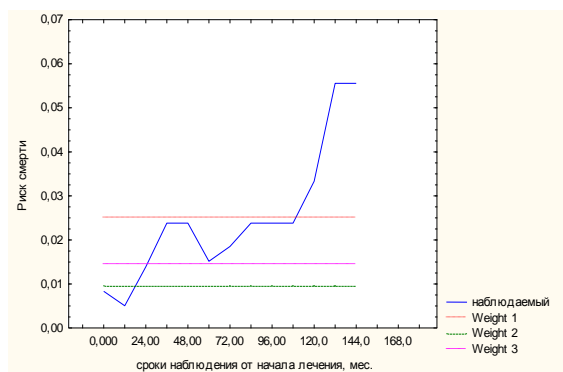
Группа больных	Риск смерти пациенток через 12 месяцев
1	0,005
2	0,0071
3	0,0105
4	0,007

Таким образом, как видно из таблицы 40, минимальный риск смерти через 12 месяцев характерен для больных 1 группы, получивших в качестве 1 линии химиотерапии по поводу метастазов тройного негативного рака

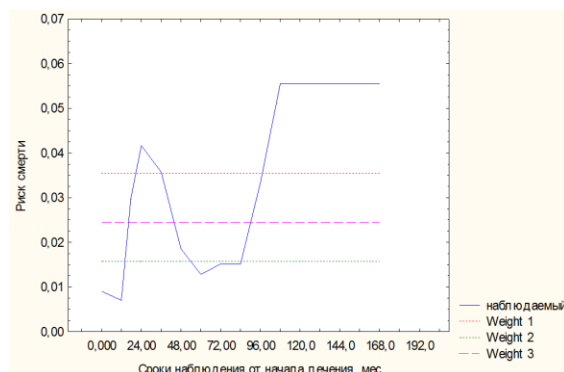
молочной железе лекарственное лечение по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел». В два раза выше риск смерти был среди пациенток в 3 группе, которым была проведена 1 линия химиотерапии по схеме CAF. Полученные данные указывают на преимущество применения 1 линии химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» при лечении больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы.

На следующей диаграмме представлены данные по времени наступления максимального риска смерти у больных четырех групп после начала проведения 1 линии химиотерапии.

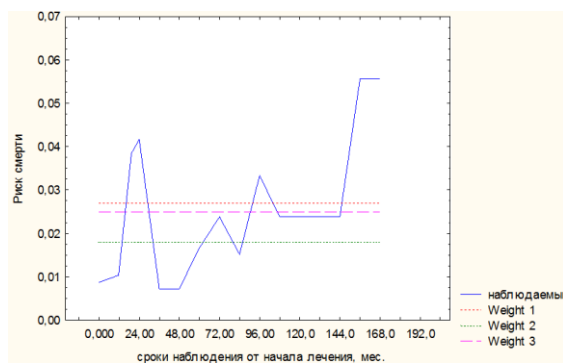
Диаграмма 12. Время наступления максимального риска смерти у больных четырех групп после начала проведения 1 линии химиотерапии



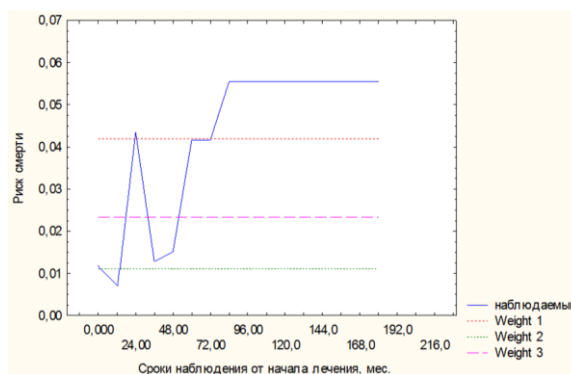
Первая группа



Вторая группа



Третья группа



Четвертая группа

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 ($p=0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы занимает первое место среди злокачественных заболеваний женщин во всех странах мира. В структуре смертности рак молочной железы также находится на лидирующем месте у женщин, составив на 2018 год 21,1%. Среди подтипов рака молочной железы выделяют тройной негативный, занимающий особое место в классификации, учитывая его специфику – отсутствие рецепторов эстрогенов, прогестеронов, экспрессии HER-2/neu. Для данного подтипа рака молочной железы характерно агрессивное течение, раннее метастазирование в висцеральные органы и ткани. Отсутствие привычных в лечении рака молочной железы мишеней для лекарственного воздействия (рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2/neu) понижает эффективность терапии пациенток с тройным негативным раком и в настоящее время ограничивается преимущественно химиотерапией. При этом медиана продолжительности жизни пациенток после метастазирования тройного негативного рака молочной железы составляет 13 мес, в то время как при других подтипах – 22 мес. Главной причиной неудач при лечении больных с тройным негативным раком является множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток к различным схемам химиотерапии. Для лечения больных с метастазами тройного негативного варианта рака молочной железы не существует единых стандартов лекарственного лечения, не определены режимы и наиболее эффективные дозы химиотерапии. Учитывая раннее появление отдаленных метастазов, высокие темпы метастазирования, неблагоприятный прогноз, основным направлением научного поиска является разработка новых схем лекарственной терапии для лечения пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Разработка новых режимов и схем химиотерапии позволит улучшить результаты лечения больных, преодолеть лекарственную устойчивость.

В связи с тем, что проблема лекарственного лечения больных с

метастазами тройного негативного рака молочной железы не решена в настоящее время, в нашем исследовании было поставлено целью улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения этих пациенток. Чтобы достичь этой цели были сформулированы следующие задачи: разработка эффективных схем и режимов лекарственной терапии больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы; изучение непосредственной эффективности различных схем лекарственной терапии в зависимости от локализации отдаленных метастазов; оценка токсичности химиопрепаратов, применяемых в различных схемах лекарственной терапии; анализ безрецидивной и общей выживаемости после лекарственной терапии больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

В исследовании были проанализированы данные о 86 больных с диагностированным и верифицированным тройным негативным раком молочной железы, которым до включения в наше исследование в различных лечебных учреждениях проводилось обследование и комплексное лечение. Усредненный показатель возраста 86 пациенток на момент постановки диагноза составил 54 (29-76) года.

На этапе первичного обследования для верификации диагноза и установки стадии заболевания были использованы следующие диагностические методы:

1. Клинический метод (осмотр, анализ жалоб, данных пальпации и прочее).
2. Лабораторный метод (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на онкомаркер СА 15-3, клинический анализ мочи).
3. Метод морфологической диагностики (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследования первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастатических узлов).
4. Методы лучевой диагностики (УЗИ; остеосцинтиграфия; КТ, МРТ по показаниям; рентгенография; ЭХО-КГ сердца по показаниям).

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

Из 86 больных предоперационная химиотерапия была проведена 29 (33,7%). Преимущественно назначались схемы с доксорубицином. 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 проводилась мастэктомия по Мадден – 45 (52,3%) из 86 больных. 18 (20,9%) пациенткам выполнена мастэктомия по Пейти, 9 (10,5%) больным – радикальная резекция и 1 (1,1%) пациентке – мастэктомия по Холстеду. При гистологическом исследовании операционного материала у 38% больных 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. Из 42 больным адьювантная полихимиотерапии с включением в схемы доксорубицина (схемы AC, TAC, CAF, паклитаксел+доксорубицин) 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.

Таким образом, в исследование были включены 86 больных, которыми до включения в наше исследование на определенных этапах лечения в разных лечебных учреждениях проводилась пред- и послеоперационная химиотерапия, хирургическое лечение и лучевая терапия, у которых в различные сроки были диагностированы множественные висцеральные метастазы.

Исследуемая группа больных с тройным негативным раком молочной железы представляет наиболее тяжелую популяцию для изучения новых схем химиотерапии, обусловленную распространенностью опухолевого процесса.

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 и обследования с целью уточнения распространенности метастатического процесса.

Больные с метастазами тройного негативного рака молочной железы, включенные в научное исследование, характеризовались факторами неблагоприятного прогноза: у 91,6% пациенток показатель индекса пролиферативной активности Ki-67 составил более 14% (что говорит о высокой злокачественности первичной опухоли), у 23,3% больных на момент первичной диагностики рака молочной железы имелись отдаленные метастазы. Медиана безрецидивной выживаемости составила 21,8 мес после окончания первичного лечения (неoadьювантная, адьювантная химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия). У 65% пациенток были диагностированы множественные метастазы в отдаленные органы и ткани при контрольном обследовании после радикального лечения.

86 пациенток включались в исследование методом случайной выборки по мере обращения и были распределены на 4 группы. Численный состав групп был примерно одинаковым: в 1 группу включены 23 больные, во 2 группу – 22 пациентки, в 3 группу – 20 больных и в 4 группу – 23 пациентки. Группы были сопоставимы по основным характеристикам: по

числу включенных больных, по возрасту пациенток, по усредненному показателю индекса пролиферативной активности Ki-67, по числу пациенток с исходно генерализованным процессом ($p < 0,5$), а также по распространенности метастатического процесса. 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.

После проведения 86 больным различных схем лекарственной терапии по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы оценка объективного лечебного эффекта осуществлялась согласно критериям RECIST v1.1. Основными клиническими показателями эффективности проводимой лекарственной терапии у больных являлись следующие показатели:

- 4) Частота объективных (непосредственных) результатов, рассчитанная как процент пациенток с полным или частичным ответом на лечение от общего числа больных.
- 5) Безрецидивная выживаемость (время до дальнейшего прогрессирования), которая рассчитывалась от начала проведения лекарственной терапии до диагностики дальнейшего прогрессирования заболевания.
- 6) 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.

Пациенткам 1 группы назначена новая разработанная схема химиотерапии «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел», во 2 группе – химиотерапия по схеме ТАС, в 3 группе – химиотерапия по схеме САФ и в 4 группе – химиотерапия по схеме «паклитаксел+цисплатин».

При сравнении непосредственной эффективности четырех исследуемых схем химиотерапии в зависимости от локализации метастазов

были выявлены достоверные отличия среди больных четырех групп. Так, при проведении противоопухолевой терапии по разработанной новой схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» при метастазах в легкие непосредственный эффект в виде полной регрессии метастазов отмечен у 2 (22%) больных, и частичный эффект также зарегистрирован у 2 (22%) пациенток. В то же время при аналогичной локализации метастазов при проведении химиотерапии по схеме ТАС полный эффект зафиксирован у 1 (10%) пациентки, а частичный – у 3 (30%) больных. При применении химиотерапии по схеме САФ при метастазах в легких – эффекта от лечения не выявлено, при назначении химиотерапии по схеме ПЦ – полный эффект не достигнут, частичный эффект получен у 6 (60%) больных. При метастазах в печень частичный эффект при назначении противоопухолевой терапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» зарегистрирован у 1 (20%) пациентки, при проведении химиотерапии по схеме ТАС – эффекта не получено, химиотерапии по схеме САФ – у 1 (20%) больной диагностирована полная регрессия метастазов в печени, химиотерапии по схеме ПЦ – полный эффект достигнут у 1 (25%) пациентки и еще у 1 (25%) больной – стабилизация заболевания. Непосредственный эффект в виде частичной регрессии при проведении противоопухолевой терапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» при метастазах в кости отмечался у 2 (66,6%) больных, а при назначении схемы ТАС – частичный эффект выявлен также у 2 (66,6%) пациенток, схемы САФ – частичный эффект у 2 (22,2%) больных и стабилизация у 1 (11,1%) пациентки, химиотерапии по схеме ПЦ – частичный эффект отмечен у 3 (27,3%) больных и стабилизация заболевания у 5 (45%) пациенток. При метастазах в кожу и мягкие ткани у больных, которым проводилась исследуемая схема лечения с применением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела непосредственный эффект отмечен у 100% пациенток (у 3 (60%) больных – полный эффект, у 2 (40%) пациенток – частичный эффект). При аналогичных метастазах при применении химиотерапии по схеме ТАС полный эффект зафиксирован у 5

(55,5%) больных, частичный – у 1 (11,1%) пациентки, а стабилизация заболевания – у 2 (22,2%) больных; при назначении химиотерапии по схеме CAF частичный эффект отмечен у 1 (14%) больной; химиотерапии по схеме ПЦ – полный эффект выявлен у 4 (50%) пациенток, частичный эффект – у 2 (25%) больных. При проведении противоопухолевой терапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» при метастазах в отдаленные лимфоузлы непосредственный эффект в виде полной регрессии метастатических узлов отмечен у 6 (75%) пациенток, частичный эффект – у 1 (12,5%) больной; при проведении химиотерапии по схеме ТАС полный эффект фиксировался у 4 (25%) пациенток, частичный эффект – у 5 (31,2%) больных, стабилизация заболевания – у 2 (12,5%) пациенток; при химиотерапии по схеме CAF – частичный эффект отмечен у 1 (12,5%) больной; при проведении химиотерапии по схеме ПЦ – полный эффект выявлен у 2 (40%) пациенток. У 2 (66,6%) из 3 больных после проведения химиотерапии по схеме ПЦ отмечена частичная регрессия метастазов в головном мозге.

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, не было.

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.

Из токсических реакций химиотерапии по схеме CAF 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.

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.

При сравнительном анализе эффективности назначения четырех исследуемых схем химиотерапии – «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел», схема ТАС, схема САФ и схема ПЦ – было выявлено, что разработанная новая комбинация противоопухолевых препаратов «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» имеет преимущество по всем показателям. Так, непосредственный эффект отмечен у 62% больных, полный эффект – у 28,6%, частичный эффект – у 33,3%. При других схемах непосредственный эффект колебался от 20% (в третьей группе) до 50% (во второй группе). При этом полный эффект во второй группе выявлен у 13,6%, частичный – у 36,4% пациенток. В третьей и четвертой группах полный эффект достигнут не был, частичный эффект в третьей группе отмечен в 20% случаев, а в четвертой – в 47,8%. Медиана безрецидивной выживаемости при проведении химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» при полном эффекте составила 7 мес, при частичном эффекте – 4,0 мес. Во второй группе медиана безрецидивной выживаемости при полном эффекте составила 4,6 мес, а при частичном – 4,0 мес. В третьей группе медиана безрецидивной выживаемости при частичном эффекте равнялась 4,5 мес, а в четвертой группе – 3,4 мес. Таким образом, удалось достичь удовлетворительных результатов только при использовании схемы «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел».

Медиана общей выживаемости для больных, получивших химиотерапию по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел»,

составила 18,5 мес; 12,6 мес для пациенток, которым проводилась химиотерапия по схеме ТАС; 11,5 мес в третьей группы больных, пролеченных химиотерапией по схеме САФ и 12,5 мес для четвертой группы пациенток, получавших химиотерапию по схеме ПЦ. Таким образом, только для первой группы больных получено улучшение показателей безрецидивной выживаемости при полном (от 4 до 12 мес, медиана 7 мес) и частичном (от 1 до 7 мес, медиана 3,4 мес) эффекте. Анализ медианы общей выживаемости показал, что больные первой группы переживают 1,5 года, в тоже время в других группах пациентки живут до года.

При сравнении данных по риску смерти в четырех группах, он минимален для больных первой группы (0,005), повышается для пациенток 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). Эти данные указывают на высокую эффективность новой схемы химиотерапии.

Вторая линия химиотерапии различными схемами оказалась менее эффективна. Однако лечебный эффект может быть получен в 80% при проведении химиотерапии по схеме «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел», а также при назначении схемы ТАС. Малое количество больных не позволяет сделать объективное заключение о сравнительной эффективности схем лечения. Однако разработанная новая схема по длительности эффекта имеет предпочтение. Так, 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.

Третья и последующие линии оказались малоэффективными, только в единичных случаях была отмечена частичная регрессия метастатических узлов. При этом у 2 больных при применении схемы «бевацизумаб+

оксалиплатин+паклитаксел» отмечен частичный эффект. В связи с малым количеством больных сделать вывод об эффективности назначения в 3 линии химиотерапии различными схемами не представляется возможным.

Предлагаемая схема химиотерапии «бевацизумаб+оксалиплатин+паклитаксел» оказалась высокоэффективной, что позволяет, с учетом высокой частоты достижения объективных эффектов (полная и частичная регрессия метастазов), добиться удлинения безрецидивной и общей выживаемости, и, таким образом, рекомендовать ее к назначению больным с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

Таким образом, изученная нами схема является эффективной, умеренно токсичной и может быть рекомендована для широкой клинической практики.

На ASCO 2017 [80] приводятся результаты по лечению больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы. В исследовании II фазы сравнивается эффективность наб-паклитаксела 125 мг/м² внутривенно капельно (еженедельно) в комбинации с гемцитабином 1000 мг/м² внутривенно капельно в 1, 8 дни (группа А) или карбоплатином АUC2 внутривенно капельно в 1,8 дни (группа В) по сравнению со схемой «гемцитабин 1000 мг/м² + карбоплатин АUC2» внутривенно капельно в 1, 8 дни (группа С) в качестве 1 линии химиотерапии у 240 пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы. Были получены следующие результаты: медиана времени без прогрессирования составила 7,4 мес для группы А; 5,4 мес для группы В и 6 мес для группы С. Также в исследовании оценена непосредственная эффективность: частота общего ответа составила 72% для группы А, 39% для группы В и 44% для группы С [81].

В другом исследовании, доложенном на конференции в Сан-Антонио в 2016г, сравнивает эффективность лечения в 1 линии 376 больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы, разделенных на две группы, которым назначался карбоплатин АUC6 или доцетаксел 100

мг/м² в монорежиме. Не было отмечено значимой разницы в частоте общего ответа между группами (31,4% для группы с карбоплатином и 35,6% для группы с доцетакселом; $p=0,44$). Однако при наличии BRCA1 или BRCA2 мутации назначение карбоплатина приводило к увеличению частоты ответа на лечение (68% против 33,3% для группы с доцетакселом) и безрецидивной выживаемости (6,8 мес против 3,1 мес, $p=0,03$) [82].

Таким образом, предлагаемая новая схема противоопухолевой терапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела не уступает по всем показателям (частота общего ответа, безрецидивная и общая выживаемость) современным схемам химиотерапии, предлагаемым зарубежными авторами, хорошо переносится пациентками, может быть рекомендована к назначению в клинической практике.

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 приемлимой 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, с связи с чем данная схема может быть использована и в условиях амбулаторных стационаров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coughlin, S. S. Breast cancer as a global health concern / S. S. Coughlin, D. U. Ekwueme // *J Cancer Epidemiol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 315-318.
2. Семиглазов, В. В. Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 172 с.
3. Семиглазов, В. Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов, А. Е. Клетсель. – СПб: Объединенная редакция «Боргес», 2006. – 349 с.
4. Чиссов, В. И. Онкология / В. И. Чиссов, С. Л. Дарьялова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 38-43.
5. Кижаяев, Е. В. Рак молочной железы / Е. В. Кижаяев, В. И. Борисов. – М.: Инсайт полиграфик, 2009. – С. 8-10.
6. Perou, C. M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer / C. M. Perou // *J Oncologist* – 2010. – Vol. 15, N 5. – P. 39-48.
7. Mallmann, M. R. Prediction and prognosis: impact of gene expression profiling in personalized treatment of breast cancer patients / M. R. Mallmann, A. Staratschek-Jox, C. Rudlowski et al. // *EPMA* – 2010. – Vol. 1, N 3. – P. 421–437.
8. Perou, C. M. Molecular portraits of human breast tumors / C. M. Perou, T. Sorlie, M. B. Eisen et al. // *Nature* – 2000. – Vol. 406. – P. 747-752.
9. Weigelt, B. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis / B. Weigelt, A. Mackay, R. A` Hern et al. // *Lancet* – 2010. – Vol. 11, N 4. – P. 339-349.
10. Carey, L. A. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study / L. A. Carey, C. M. Perou, C. A. Livasy et al. // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 2492-2502.
11. Nielsen, T. O. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma / T. O. Nielsen, F. D. Hsu, K. Jensen et al. // *Clin Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, N 16. – P. 5367-

5374.

12. Bertucci, F. How basal are triple-negative breast cancer? / F. Bertucci, P. Finetti, N. Cervera et al. // *Int J Cancer*. – 2008. – Vol. 123, N 1. – P. 236-240.
13. Rakha, E. A. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and non-basal subtypes / E. A. Rakha, S. E. Elsheikh, M. A. Aleskandarany et al. // *Clin Cancer Res*. – 2009. – Vol. 15, N 7. – P. 2302-2310.
14. Colpaert, C. Intratumoral hypoxia in the presence of a fibrotic focus is an independent predictor of early distant relapse in lymph node-negative breast cancer patients / C. Colpaert, P. Vermeulen, P. van Beest et al. // *Histopathology*. – 2001. – Vol. 39, N 4. – P. 416-425.
15. Carey, L. A. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? / L. A. Carey, E. Winner, G. Vialt et al. // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 7, N 12. – P. 683-692.
16. Carey, L. A. Targeted chemotherapy? Platinum in BRCA1-dysfunctional breast cancer / L. A. Carey // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28, N 3. – P. 361-363.
17. Foulkes, W. D. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer / W. D. Foulkes, I. M. Stefansson, P. O. Chappius et al. // *J Natl Cancer Inst*. – 2003. – Vol. 95, N 19. – P. 1482-1485.
18. Смирнова, О. В. Лекарственное лечение метастазов тройного негативного рака молочной железы / О. В. Смирнова, В. И. Борисов, Л. З. Вельшер // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2015. – Т. 4, № 6. – С. 74-82.
19. Секундова, М. А. Современные возможности химиотерапии трижды негативного рака молочной железы (обзор литературы) / М. А. Секундова, А. М. Сдвижков, В. И. Борисов // *М.: Современная онкология*. – 2014. – Т. 1, № 16. – С. 7-11.

20. Lin, N. U. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases / N. U. Lin, E. Claus, J. Sohl et al. // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113, N 10. – P. 2638-2645.
21. Carey, L. A. The triple-negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes / L. A. Carey, E. C. Dees, L. Sawyer et al. // *Clin Cancer Res*. – 2007. – Vol. 13, N 8. – P. 2329-2334.
22. Cardoso, F. Metastatic breast cancer patients: the forgotten heroes! / F. Cardoso // *The Breast*. – 2009. – Vol.18, N 5. – P. 271-272.
23. Palmieri, C. Rechallenging with anthracyclines and taxanes in metastatic breast cancer / C. Palmieri, J. Krell, C. R. James et al. // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 7, N 10. – P. 561-574.
24. Sparano, J.A. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study / J. A. Sparano, A. N. Makhson, V. F. Semiglazov et al. // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27, N 27. – P. 4522-4529.
25. Alexopoulos, A. Phase II study of pegylated doxorubicin (Caelyx(R)) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer / A. Alexopoulos, M. V. Karamouzis, H. Stavriniades et al. // *Annals of Oncology*. – 2004. – Vol. 15, N 6. – P. 891-895.
26. Переводчикова, Н. И. Практическое руководство по лекарственной терапии рака молочной железы / Н. И. Переводчикова, М. Б. Стенина. – М.: Практика, 2014. – С. 39-40.
27. Viale, G. Invasive ductal carcinoma of the breast with the «triple-negative» phenotype: prognostic implication of EGFR immunoreactivity / G. Viale, N. Rotmensz, P. Maisonneuve et al. // *Breast Cancer Res Treat*. –

2009. – Vol. 116, N 2. – P. 317-328.
28. Baselga, J. Cetuximab + cisplatin in estrogen receptor-negative (triple negative) metastatic breast cancer: results of the randomized phase II BALI-1 trial / J. Baselga, S. Stemmer, A. Pego // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70, N 24, Suppl. – pp. PD01-01. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS10-PD01-01.
29. O`Shaughnessy, J. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer / J. O`Shaughnessy, M. Yoffe, C. Osborne et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2007. – Vol. 106. – P. 32-33.
30. Carey, L.A. TBCRC 001: Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Stage IV Triple-Negative Breast Cancer. / L. A. Carey, H. Rugo, P. Marcom et al. // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30, N 21. – P. 2615-2623.
31. Finn, R. S. Estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and epidermal growth factor receptor expression and benefit from lapatinib in a randomized trial of paclitaxel with lapatinib or placebo as first-line treatment in HER2-negative or unknown metastatic breast cancer / R. S. Finn, M. F. Press, J. Dering et al. // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 24. – P. 3908-3915.
32. Gonzalez-Angulo, A. M. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer / A. M. Gonzalez-Angulo, K. M. Timms, S. Liu et al. // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 1082-1089.
33. Byrski, T. Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancer / T. Byrski, J. Gronwald, T. Huzarski et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2008. – Vol. 108, N 2. – P. 289-296.
34. Bhattacharyya, G. S. 41 LBA Single institute phase II study of weekly cisplatin and metronomic dosing cyclophosphamide and methotrexate in

- second line metastatic breast cancer triple-negative / G. S. Bhattacharyya, S. Basu, V. Agarwal et al. // *Europ J Cancer Suppl.* – 2009. – Vol. 7, N 3. – P. 18-19.
35. Chia, G. W. Triple-negative metastatic/recurrent breast cancer / G. W. Chia, P. Ang, H. See et al. // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25, N 18. – P. 1086.
36. Yi, S. Clinical outcomes of metastatic breast cancer patients with triple-negative phenotype who received platinum-containing chemotherapy / S. Yi, J. Uhm, E. Cho et al. // *J Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 6. – P. 1457-1462.
37. Von Minckwitz, G. A randomized phase II trial investigating of addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto) / G. Von Minckwitz, A. Schneeweiss, C. Salat et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, N 9917. – P. 747-756.
38. Isakoff, S. J. Identification of biomarkers to predict response to single-agent platinum chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Correlative studies from TBCRC009 / S. J. Isakoff, L. He, E.L. Mayer et al. // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32, N 5S. – P. 1020.
39. Cinieri, S. Three-arm randomized phase II study evaluating oral vinorelbine plus capecitabine versus paclitaxel plus gemcitabine versus docetaxel plus gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: Final results (NorCap-CA223 trial) / S. Cinieri, A. Chan, K. Altundag et al. // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32, N 5S. – P. 1044.
40. Wang, J. Capecitabine combined with docetaxel versus vinorelbine followed by capecitabine maintenance medication for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: Phase 3 randomized trial / J. Wang, X. Binghe, P. Yuan et al. // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121, N 19. – P. 3412-3421.

41. Bernard-Marty, C. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer / C. Bernard-Marty, F. Cardoso, M. J. Piccart // *Oncologist*. – 2004. – Vol. 9, N 6. – P. 617-632.
42. Farmer, H. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy / H. Farmer, N. McCabe, C. J. Lord et al. // *Nature*. – 2005. – Vol. 434, N 7035. – P. 917-921.
43. O`Shaughnessy, J. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial / J. O`Shaughnessy, C. Osborne, J. Pippin et al. // *Europ J Cancer Suppl*. – 2009. – Vol. 7, N 3. – P. 7.
44. O`Shaughnessy, J. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer / J. O`Shaughnessy, C. Osborne, J. E. Pippin et al. // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364, N 3. – P. 205-214.
45. Cotter, M. B. PARP1 in triple-negative breast cancer: Expression and therapeutic potencial / M. B. Cotter, A. Pierce, P. M. McGowan et al. // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29, N 15. – P. 1061.
46. Liu, J. F. A Phase 1 trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with the anti-angiogenic cediranib (AZD2171) in recurrent epithelial ovarian or triple-negative breast cancer / J. F. Liu, S. M. Tolaney, M. Birrer et al. // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol. 49, N 14. – P. 2972-2978.
47. Somlo, G. Phase II trial of single agent PARP inhibitor ABT-888 (veliparib [vel]) followed by postprogression therapy of vel with carboplatin (carb) in patients (pts) with stage BRCA-associated metastatic breast cancer (MBC): California Cancer Consortium trial PHII-96 / G. Somlo, P. G. Frankel, T. H. Luu et al. // *J Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 32, N 15. – P. 1021.
48. Linderholm, B. K. Significantly higher levels of vascular endothelial

- growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer / B. K. Linderholm, H. Hellborg, U. Johansson et al. // *Ann Oncol.* – 2009. – Vol. 20, N 10. – P. 1639-1646.
49. Miller, K. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer / K. Miller, M. Wang, J. Gralow et al. // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357, N 26. – P. 2666-2676.
50. Miles D. W. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer / D. W. Miles, A. Chan, L. Y. Dirix et al. // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 20. – P. 3239-3247.
51. O`Shaughnessy, J. Comparison of subgroup analyses of PTS from the three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer / J. O`Shaughnessy, V. Dieras, K. Glaspy et al. // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69, N 24S. – P. 207.
52. Brufsky, A. Impact of bevacizumab (BEV) on efficacy of second-line chemotherapy (CT) for triple-negative breast cancer (TNBC): analysis of RIBBON-2 / A. Brufsky, V. Valero, B. Tiangco et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012. – Vol. 133, N 3. – P. 1067-1075.
53. Cortes, J. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study / J. Cortes, J. O`Shaughnessy, D. Loesch et al. // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377, N 9769. – P. 914-923.
54. Yardley, D. A. Final results of a phase 2 study of ramucirumab (RAM) plus eribulin (E) versus E in advanced metastatic breast cancer (MBC) / D. A. Yardley, P. D. Richards, J. A. Reeves et al. // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32, N 15. – P. 1035.
55. Lee, F. Y. BMS-247550: a novel epothilone analog with a mode of action

- similar to paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy / F. Y. Lee, R. Borzilleri, C. R. Fairchild et al. // Clin Cancer Res. – 2001. – Vol. 7, N 5. – P. 1429-1437.
56. Lee, J. J. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the mechanisms of multidrug resistance (MDR) / J. J. Lee, S. M. Swain // Semin Oncol. – 2005. – Vol. 32, N 6. – P. S22-S26.
57. Kowalski, R. J. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol(R)) / R. J. Kowalski, P. Giannakakou, E. Hamel // J Biol Chem. – 1997. – Vol. 272, N 4. – P. 2534-2541.
58. Perez, E. A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer / E. A. Perez, T. Patel, A. Moreno-Aspitia // Breast Cancer Res Treat. – 2010. – Vol. 121, N 2. – P. 261-271.
59. Curigliano, G. Randomized phase II study of sunitinib versus standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer / G. Curigliano, X. Pivot, J. Cortes et al. // Breast. – 2013. – Vol. 22, N 5. – P. 650-656.
60. Baselga, J. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer / J. Baselga, J. G. Segalla, H. Roche et al. // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30, N 13. – P. 1484-1491.
61. Gradishar, W. J. A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib (SOR) in combination with paclitaxel (PAC) as a first-line therapy in patients (pts) with locally recurrent or metastatic breast cancer (BC) / W. J. Gradishar, V. Kaklamani, T. Prasad Sahoo et al. // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, N 24S. – P. 44.
62. Schwartzberg, L. S. Sorafenib or placebo with either gemcitabine or capecitabine in patients with HER-2-negative advanced breast cancer that progressed during after bevacizumab / L. S. Schwartzberg, K. W. Tauer,

- R. C. Hermann et al. // *Clin Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19, N 10. – P. 2745-2754.
63. Koboldt, D. C. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors / D. C. Koboldt, R. S. Fulton, M. D. McLellan et al. // *Nature.* – 2012. – Vol. 490, N 7418. – P. 61-70.
64. Смирнова, О. В. Иммуноterapia как новое перспективное направление в лекарственном лечении больных с метастатическим тройным негативным раком молочной железы / О. В. Смирнова, В. И. Борисов // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2018. – Т. 7, № 6. – С. 60-66.
65. Emens, L. A. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer / L. A. Emens, F. S. Braiteh, P. Cassier et al. // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75, N 9. – PD1-6. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-PD1-6.
66. Ali, H. R. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes / H. R. Ali, S. E. Glont, F. M. Blows et al. // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 1488-1493.
67. Muenst, S. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer / S. Muenst, A. R. Schaerli, F. Gao et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2014. – Vol. 146. – P. 15-24.
68. Desmedt, C. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes / C. Desmedt, B. Haibe-Kains, P. Wirapati et al. // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 5158-5165.
69. Nagalla S. Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis / S. Nagalla, J. W. Chou, M. C. Willingham et al. // *Genome Biol.* – 2013. – Vol. 14, N 4. DOI: 10.1186/gb-2013-14-4-r34.

70. Calabrò, A. Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer / A. Calabrò, T. Beissbarth, R. Kuner et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2009. – Vol. 116. – P. 69-77.
71. Lehmann, B. D. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies / B. D. Lehmann, J. A. Bauer, X. Chen et al. // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P. 2750-2767.
72. Смирнова, О. В. Эволюция представлений о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению / О. В. Смирнова, В. И. Борисов, Г. П. Генс // *Злокачественные опухоли.* – 2017. – № 1. – С. 5-17.
73. Winer, E. P. KEYNOTE-019: A randomized phase III study of single-agent pembrolizumab (MK-3475) vs single-agent chemotherapy per physician's choice for metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) / E. P. Winer, T. Dang, V. Karantza et al. // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS1102.
74. Akbari, O. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions / O. Akbari, P. Stock, A. K. Singh et al. // *Mucosal Immunol.* – 2010. – Vol. 3. – P. 81-91.
75. Emens, L. A. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) / L. A. Emens, F. S. Braiteh, P. Cassier et al. // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75, N 15. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2015-2859.
76. Emens, L. A. Impassion 130: a Phase III randomized trial of atezolizumab with nab-pfclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) / L. A. Emens, S. Adams, S. Loi et al. // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS1104.

77. Adams, S. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) / S. Adams, J. R. Diamond, E. P. Hamilton et al. // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34, N 15. – P. 1009.
78. Dirix, L. Y. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase Ib JAVELIN solid tumor trial / L. Y. Dirix, I. Takacs, P. Nikolinakos et al. // *Breast Cancer Res.* – 2018. – Vol. 167, N 3. – P. 671-686.
79. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
80. Mayer, I. A. Novel Targeted Agents and Immunotherapy in Breast Cancer / I. A. Mayer, R. Dent, T. Tan et al. // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2017. – Vol. 37. – P. 67-74.
81. Yardley, D. nab-paclitaxel + carboplatin or gemcitabine vs gemcitabine/carboplatin as first-line treatment for patients with triple-negative metastatic breast cancer: Results from the randomized phase 2 portion of the tnAcity trial / D. Yardley, R. Coleman, P. Conte et al. // *Ann Oncol.* – 2018. – Vol. 29, N 8. – P. 1763-1770.
82. Tutt A. The TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012) / A. Tutt, P. Ellis, L. Kilburn et al. // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75, N 9. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-S3-01.