

Расширение возможностей цитотоксического лечения метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

Е.В.Карабина^{✉1}, Л.Г.Жукова²

¹ГУЗ Тульский областной онкологический диспансер. 300040, Россия, Тула, ул. Плеханова, д. 201а;

²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

Лечение больных с метастатическими формами тройного негативного фенотипа рака молочной железы (РМЖ) представляет собой наиболее сложную задачу для клиницистов. Оптимальные режимы лекарственной терапии тройного негативного РМЖ (ТН РМЖ) длительное время не были определены. Однако в более поздние периоды были найдены молекулярные точки приложения (6 подтипов ТН РМЖ) для конкретного терапевтического агента и проведено немало исследований и подгрупповых анализов, тестирующих соответствующие препараты при ТН РМЖ. Клеточные линии этих подтипов проявляли разную чувствительность к противоопухолевым препаратам. Результаты дальнейших исследований таргетных препаратов в чистом виде и комбинации с химиопрепаратами при ТН РМЖ, несмотря на молекулярно-генетическую обоснованность их применения, не оправдали ожиданий, хотя продемонстрировали некоторое увеличение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Появление в 2010 г. препарата эрибулин (нетаксанового ингибитора активности микротрубочек) значительно расширило возможности терапии у больных метастатическим и местно-распространенным РМЖ. Согласно результатам объединенного анализа рандомизированных исследований III фазы EMBRACE и исследования 301, в который вошли данные о 1864 больных, было продемонстрировано, что эрибулин достоверно увеличивает общую выживаемость по сравнению с другими препаратами в монотерапии в общей популяции и среди пациентов с ТН РМЖ (в подгруппе ТН РМЖ получены наиболее выраженные различия общей выживаемости больных, получавших эрибулин, по сравнению с контрольной группой: 12,9 и 8,2 мес соответственно (относительный риск 0,74, 95% доверительный интервал 0,60–0,92; $p=0,006$). В данной статье представлен собственный опыт успешного и длительного применения эрибулина у молодой пациентки с ТН фенотипом метастатического РМЖ.

Ключевые слова: тройной негативный фенотип рака молочной железы, метастатический тройной негативный рак молочной железы, эрибулин, таксаны, антрациклины, продолжительность жизни, общая выживаемость.

[✉]kev-251@yandex.ru

Для цитирования: Карабина Е.В., Жукова Л.Г. Расширение возможностей цитотоксического лечения метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 34–38.

Development of cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer with a triple-negative phenotype

E.V.Karabina^{✉1}, L.G.Zhukova²

¹Tula Region Oncology Center. 300040, Russian Federation, Tula, ul. Plekhanova, d. 201a;

²N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

Treatment of patients with metastatic breast cancer (BC) with a triple-negative phenotype represents the most difficult challenge for clinicians. The optimal chemotherapy regimens for triple-negative BC (TNBC) have not been determined for a long time. However, in the later periods were found molecular agents of application (6 subtypes of TNBC) for the specific therapeutic agent and were performed many studies and subunit analysis, examined appropriate drugs for TNBC. Cell lines of these subtypes have different anticancer drug sensitivity. The results of further studies of targeted drugs using as monotherapy or in combination with chemotherapy in patients with TNBC, in spite of molecular genetic evidence for their application, have fallen short of expectations, although have shown increase in progression-free survival and overall survival. The development of eribulin (nontaxane microtubule dynamics inhibitor) in 2010 significantly increased the possibility of therapy in patients with locally advanced and metastatic BC who had already received chronic treatment. According to the joint analysis of the randomized phase III EMBRACE trial and Study 301, which included data about 1864 patients, it was demonstrated that eribulin statistically significantly improve overall survival compared with other drugs using as monotherapy in the general population and among patients with TNBC [statistically significant differences in overall survival was associated with the subgroup of TNBC in patients who had been treated with eribulin, in comparison with the control arm: 12.9 and 8.2 months, respectively (relative risk 0.74; 95% confidence interval, 0.60 to 0.92, $p=0.006$)]. This article deals with the own experience of successful and long-term eribulin application in young woman with TN metastatic BC who have had already received chronic treatment.

Key words: breast cancers with a triple-negative phenotype, triple-negative metastatic breast cancer, eribulin, taxanes, anthracyclines, life expectancy, overall survival.

[✉]kev-251@yandex.ru

For citation: Karabina E.V., Zhukova L.G. Development of cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer with a triple-negative phenotype. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (2): 34–38.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее пристально изучаемых онкологических заболеваний у женщин. Разнообразие генетических нарушений, приводящих к возникновению, развитию и прогрессированию данной патологии, обуславливает ее внутриопухолевый гетерогенный характер, неоднородный прогноз и разную чувствительность к противоопухолевой терапии. Создание генетической (молекулярной) классификации РМЖ позволило выделить несколько подтипов заболевания [1] и тем самым коренным образом изменить наши представления о прогнозировании течения данной патологии и тактике лечебных подходов.

Наиболее сложной задачей для клиницистов представляется лечение больных с метастатическими формами тройного негативного (ТН) фенотипа РМЖ. Медиана выживаемости после выявления метастазов ТН РМЖ не превышает 13 мес, в то время как у больных другими подтипами РМЖ – 22 мес [2, 3]. Относительно редкая частота встречаемости ТН РМЖ (10–23%) [4, 5], его подгрупповая гетерогенность [6, 15], ограниченное число рандомизированных исследований со зрелыми результатами разных вариантов терапии ТН РМЖ [7], отсутствие доказательных данных о предсказательном значении тех или иных молекулярно-генетических характеристик опухоли с ТН фенотипом [7] формируют указанную проблему в настоящее время как элемент «дескриптивной науки». К сожалению, в повседневной клинической практике, равно как и во многих клинических исследованиях, малодоступен анализ комплексной экспрессии генов структуры ТН РМЖ, позволяющий идентифицировать все его известные подтипы.

Абсолютно очевиден тот факт, что метастатический ТН РМЖ неизлечим. Кроме того, довольно длительное время не были определены оптимальные режимы лекарственной терапии ТН РМЖ. Основная причина этой проблемы заключалась в том, что ТН РМЖ как самостоятельная подгруппа (объединенная лишь отрицательным статусом трех рецепторов), не выделялась при изучении эффективности большинства базовых режимов лечения метастатического РМЖ (мРМЖ) [7].

Однако в 2009 г. G.Bhattacharya и соавт. были опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы, в котором оценивалась эффективность добавления цисплатина к метронормальной схеме метотрексата с циклофосфамидом во 2-й линии терапии распространенного ТН РМЖ. Добавление цисплатина к метронормальной схеме метотрексата с циклофосфамидом привело к увеличению медианы времени до прогрессирования на 6 мес (с 7 до 13 мес) и общей выживаемости на 4 мес (с 12 до 16 мес) при управляемом профиле токсичности. Кроме того, отмечалось почти двукратное превышение общей частоты ответа в группе метотрексат + циклофосфамид + цисплатин по сравнению с группой метотрексат + циклофосфамид (62% vs 33%) [9]. В 2013 г. Y.Fan и соавт. опубликовали результаты небольшого рандомизированного исследования II фазы (n=53), в котором сравнивались эффективность применения комбинаций доцетаксел + цисплатин (n=27) и доцетаксел + капецитабин (n=26) в 1-й линии лечения метастатического ТН РМЖ [8]. Первичная цель исследования (непосредственная эффективность) была достигнута. Добавление в режим 1-й линии лечения метастатического ТН РМЖ цисплатина значительно увеличило общий эффект (63% vs 15,4%) и контроль над болезнью (81,5% vs 61,6%). Кроме того, медиана времени до прогрессирования (мес) в группе доцетаксел + цисплатин более чем в 2 раза превысила таковую в группе доцетаксел + капецитабин (10,9 мес vs 4,8 мес, относительный риск – ОР 0,29; p<0,001) [8]. Медиана общей выживаемости в данном исследовании приблизилась к 2-летнему рубежу и составила 32,8 мес в группе доцетаксел + цисплатин (32,8 мес vs 21,5 мес, ОР 0,41; p<0,027) [8].

Анализируя данные накопленных исследований, можно утверждать, что убедительные результаты были получены при использовании препаратов платины и интенсифицированных режимов [10], включающих антрациклины и таксаны [11]. Кроме того, не менее оптимистичными пред-

ставлялись результаты, полученные при применении иксатипилонов [12, 13]. Однако в более поздние периоды были найдены молекулярные точки приложения (6 подтипов ТН РМЖ) для конкретного терапевтического агента и проведено немалое количество исследований и подгрупповых анализов, тестирующих соответствующие препараты при ТН РМЖ [14]. Клеточные линии этих подтипов ТН РМЖ проявляли разную чувствительность к противоопухолевым препаратам: базальноподобные подтипы (BL1, BL2) отвечали на цисплатин, иммуномодуляторный (IM) и мезенхимальноподобный (MSL) подтипы были чувствительны к ингибитору mTOR, линия андроген-рецепторной формы (LAR) – к бикалутамиду [6], а при мезенхимальных подтипах (M) частота полного патологического ответа (pCR) при проведении таксансодержащей химиотерапии составила чуть более 30% (при BL1 и BL2 – более 60%) [6].

Результаты дальнейших исследований таргетных препаратов в чистом виде и в комбинации с химиопрепаратами при ТН РМЖ [тирозинкиназные ингибиторы, антитела к рецепторам эпидермального фактора роста, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы и др.], несмотря на молекулярно-генетическую обоснованность их применения, не оправдали ожиданий, хотя продемонстрировали некоторое увеличение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [14]. Обобщая сказанное, можно сделать вывод о том, что ответ на противоопухолевую терапию ТН РМЖ по большей части определяется ответом его базально-подобного компонента и подтипов с низкой экспрессией клаудин [16–18].

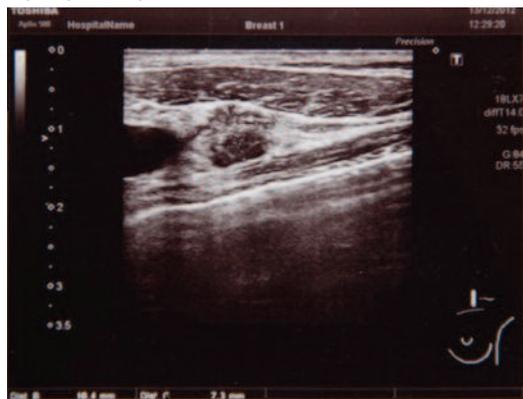
В целом спектр химиопрепаратов и режимов противоопухолевой лекарственной терапии при ТН РМЖ идентичен таковому при РМЖ [7].

Кроме антрациклинов и таксанов, продемонстрировавших достоверное увеличение общей выживаемости в первых линиях терапии мРМЖ, до определенного времени не было цитостатиков, показавших в рандомизированных исследованиях свою эффективность в отношении увеличения продолжительности жизни. В большей степени это касалось препаратов, применявшихся в 3-й и последующих линиях лечения [7].

Появление в 2010 г. препарата эрибулин (нетаксанового ингибитора активности микротрубочек) значительно расширило возможности терапии больных метастатическим и местно-распространенным РМЖ. Результаты клинического исследования III фазы EMBRACE, опубликованные в 2011 г., продемонстрировали достоверное и клинически значимое увеличение общей выживаемости при монотерапии эрибулином по сравнению с терапией по выбору врача в общей популяции пациенток с местно-распространенным РМЖ и мРМЖ, получивших в анамнезе в среднем 4 (от 2 до 5) линии химиотерапии, обязательно включавших антрациклины и таксаны (медиана общей выживаемости в группе терапии эрибулином составила 13,2 мес по сравнению с 10,5 мес в группе сравнения; p=0,014) [19]. При этом было показано, что профиль токсичности у эрибулина хорошо управляем [19]. Полученные результаты стали основанием для регистрации эрибулина в качестве монотерапии для 3-й и последующих линий терапии местно-распространенного РМЖ и мРМЖ (после антрациклинов и таксанов) в Российской Федерации в 2012 г. В дальнейшем возникла необходимость выявления факторов, позволивших выделить подгруппу больных или подтипы опухоли, при которых продолжение терапии за пределами существующих стандартов приносит наибольшую пользу [7].

Во втором открытом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы с двумя параллельными группами терапии эрибулином и капецитабином в 1, 2 и 3-й линиях лечения по поводу рецидива болезни и/или отдаленных метастазов у больных, получавших антрациклины и таксаны (исследование 301), сравнивалась эффективность и безопасность эрибулина с аналогичными показателями для капецитабина [20]. Исследование не достигло первичной конечной точки и не продемонстрировало статистически достоверного преимуще-

Рис. 1. Метастазы в подключичные лимфатические узлы слева 9×4 мм и 4×3 мм (ноябрь 2012 г.).



ства эрибулина над капецитабином по показателю общей выживаемости. Медиана общей выживаемости в общей популяции больных (ITT) составила 15,9 и 14,5 мес для эрибулина и капецитабина соответственно (ОР 0,88; 95% доверительный интервал – ДИ 0,77–1,00; $p=0,056$). Однако была отмечена тенденция к ее увеличению. Стоит также отметить, что в рамках изначально запланированного подгруппового анализа в группе эрибулина отмечалось достоверное улучшение показателя общей выживаемости у следующих подгрупп пациентов: у HER2-негативных пациенток ($n=755$) на 2,4 мес по сравнению с группой капецитабина – 15,9 и 13,5 мес ($p=0,030$), на 3,9 мес при ER-негативном РМЖ – 14,4 и 10,5 мес ($p=0,0162$), на 5 мес – при РМЖ с ТН фенотипом 14,4 и 9,4 мес ($p=0,0062$) соответственно. Таким образом, анализ общей выживаемости в зависимости от подтипа опухоли показал, что достоверные различия получены для подгрупп пациентов с HER2-негативным, ER-негативным и с трижды негативным статусом опухоли (подгрупповой анализ проводился по независимым оценкам в ITT-популяции и носил эксплуататорный характер, независимая рандомизация по подтипам РМЖ не проводилась) [21].

Полученные результаты послужили основанием для подачи в регуляторные органы Евросоюза запроса о расширении показаний для применения эрибулина [22]. Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств (ЕМА) одобрило расширение показаний для применения эрибулина в июле 2014 г. после ознакомления с данными объединенного анализа результатов исследований EMBRACE и исследования 301, и теперь его применение стало возможным у пациентов с местно-распространенным РМЖ или мРМЖ, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. Согласно результатам объединенного анализа, в который вошли данные о 1864 пациентах [23], было продемонстрировано достоверное улучшение общей выживаемости больных, получавших эрибулин ($n=1062$): 15,2 и 12,8 мес в контрольной группе ($n=802$) соответственно (ОР 0,85, 95% ДИ 0,77–0,95; $p=0,003$); различия между группами сравнения выявились с самого начала и сохранялись в течение всего периода наблюдения. При этом закономерно худшие показатели общей выживаемости по сравнению со всей популяцией были отмечены среди больных с ТН фенотипом. Интересно то, что именно в этой подгруппе было продемонстрировано наиболее выраженное преимущество для эрибулина по показателю общей выживаемости по сравнению с контрольной группой: 14,4 и 9,4 мес соответственно (ОР 0,702, 95% ДИ 0,54–0,91; $p=0,006$). В группе пациентов с HER2+ фенотипом РМЖ различий в общей выживаемости получено не было [21].

Рис. 2. ПЭТ-КТ: метастатическое поражение плевры справа.



Таким образом, по результатам объединенного анализа данных двух крупных рандомизированных исследований III фазы было показано, что эрибулин способен достоверно увеличивать общую выживаемость по сравнению с другими препаратами в монотерапии в общей популяции пациентов с метастатическим или местнораспространенным РМЖ и среди пациентов с ТН РМЖ, получивших ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания (предшествующая терапия должна была включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания). Также было показано, что достоверные различия выявлены в зависимости от числа зон поражения и наличия в подгруппах пациентов рефрактерности к таксанам (медиана общей выживаемости для эрибулина составила 13,1 мес по сравнению с 10,5 мес в группе капецитабина; ОР 0,77; $p=0,0001$). Для подгруппы пациентов, у которых отсутствовала изначальная рефрактерность к таксанам, медиана общей выживаемости была на 3 мес больше, чем в группе сравнения (медиана общей выживаемости для эрибулина составила 12,8 мес по сравнению с 11,3 мес в группе сравнения; ОР 0,91; $p=0,007$). Кроме того, продемонстрировано то, что увеличение выживаемости на фоне терапии эрибулином не только статистически, но и клинически значимо, а профиль безопасности данного препарата стабилен в разных исследованиях, а побочные эффекты поддаются коррекции [21].

Эрибулин можно назвать предпочтительным препаратом для лечения больных метастатическим и местнораспространенным ТН РМЖ после прогрессирования на антрациклинах и таксанах [7]. Кроме того, представляются интересными данные исследований *in vitro* и *in vivo*, указывающие на то, что лечение эрибулином может способствовать переходу клеток РМЖ от мезенхимального фенотипа к эпителиальному, что сопровождается снижением способности этих клеток к миграции и метастазированию [25].

В ноябре 2014 г. в РФ внесены изменения в инструкцию по медицинскому применению препарата Халавен (эрибулин). Теперь препарат показан при лечении местнораспространенного РМЖ и мРМЖ, прогрессирующего после завершения минимум одного режима химиотерапии, проводившейся по поводу распространенного процесса; режим ранее проводившейся терапии должен

включать антрациклин и таксан, использовавшиеся адьювантно или по поводу метастатической формы заболевания, за исключением пациентов, которым проведение подобного вида терапии не показано [24].

Перспективы, открывшиеся перед специалистами в связи с изменениями показаний к применению эрибулина, трудно переоценить. Раннее начало лечения эффективными препаратами дает больший ожидаемый эффект, а при условии последовательного и грамотного использования имеющихся лекарственных вариантов лечения является очевидной перспективой достижения максимально возможной продолжительности жизни пациентов.

В данной статье представлен собственный опыт успешного и длительного применения эрибулина у молодой пациентки с ТН фенотипом мРМЖ.

Клинический случай

Пациентка 30 лет в июле 2012 г. обратилась в ГУЗ «Тулский областной онкологический диспансер» с жалобами на болезненное уплотнение в левой молочной железе. На момент осмотра состояние удовлетворительное, ECOG 0. Страдает синдромом Жильбера. Семейный анамнез не отягощен. На ультразвуковом исследовании (УЗИ) левой молочной железы 17.07.2012 выявлены следующие изменения: в верхне-наружном квадранте гипэзогенное образование с неровными контурами и внутренним кровотоком 31×26×20 мм. Произведена core-биопсия образования левой молочной железы: инфильтрирующий умеренно-дифференцированный протоковый РМЖ. Иммуногистохимия: ER-0, PR-0, Ki-67 – более 50%, HER-2/neu-3+. 17.08.2012 выполнена радикальная мастэктомия слева по Маддену. Гистологическое исследование: инвазивный протоковый РМЖ с метастазами в 2 лимфатических узла. Послеоперационное стадирование: рак левой молочной железы pT2N1M0 (нелюминальный HER-2/neu-позитивный). Отказ от адьювантной терапии. Через 3 мес первое прогрессирование: метастазы в подключичные лимфатические узлы слева 9×4 мм и 4×3 мм (ноябрь 2012 г.); рис. 1.

Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗИ-контролем – железистый рак (цитологическое исследование). В качестве 1-й линии лекарственной терапии выбраны таксаны в сочетании с трастузумабом. В период с января по февраль 2013 г. проведены 2 цикла: доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 8 мг/кг (интервал 21 день) 1 цикл, паклитаксел 175 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг (интервал 21 день) 2 цикла.

При проведении УЗИ-контроля в марте 2013 г. (через 4 мес) отмечалась отрицательная динамика, формально укладывающаяся в картину стабилизации: метастазы в подключичные лимфатические узлы слева 11×7 мм и 7×4 мм. Учитывая отсутствие непосредственных токсических эффектов, было принято решение о добавлении карбоплатина AUC 5. В качестве 2-й линии лекарственной терапии проведено 4 цикла по схеме: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин (AUC 5), интервал 21 день + трастузумаб 6 мг/кг (интервал 21 день), в период с марта по май 2013 г. Через 6 мес, в мае 2013 г., зафиксировано третье прогрессирование процесса: появление метастаза в подмышечном лимфатическом узле слева 6×5 мм. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия под УЗИ-контролем – железистый рак (цитологическое исследование).

Учитывая отсутствие значимого ответа на лечение и непрерывно прогрессирующий характер течения заболевания, проведено повторное иммуногистохимическое исследование в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», май 2013 г.: ER-0, PR-0, Ki-67 – 19%, HER-2 neu-0. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 не выявлено. Принимая во внимание локально-регионарный характер метастазирования, было принято решение о проведении дистанционной лучевой терапии на указанные пути лимфатического оттока в сочетании с монохимиотерапией. С 02.07.2013 по 05.08.2013 проведена дистанционная лучевая терапия на аппарате Theratron суммарной очаговой дозой (СОД) на очаг 40 Гр, рубец

СОД 50 Гр, на зоны регионарного метастазирования СОД 40–50 Гр. С 02.07.2013 по 12.12.2013 – 8 циклов химиотерапии капецитабином 1,0 г/м² 2 раза в день в 1–14-й дни 22-дневного цикла. В феврале 2014 г. (через 9 мес) – четвертый виток прогрессирования в виде появления метастазов в плевру справа по рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки (РКТ ОГК) (14.02.2014). По костальной и диафрагмальной плевре справа множественные опухолевые узлы; на уровне средней доли по ходу шестого межреберья – метастатический узел 32×11 мм; по боковой костальной плевре на уровне четвертого межреберья – узел 22×7 мм; мелкие узелки справа по ходу междолевой плевры.

На позитронно-эмиссионной томографии/КТ от февраля 2014 г. по боковой костальной плевре на уровне четвертого межреберья метастатический узел 18 мм; мелкие узелки справа по ходу междолевой плевры. На уровне средней доли по ходу шестого межреберья метастатический узел 21×12 мм (рис. 2).

В качестве 4-й линии лекарственной терапии выбрана комбинация гемцитабина и цисплатина. С 08.03.2014 по 10.10.2014 проведены 8 циклов полихимиотерапии по схеме гемцитабин 1,0 г/м² в 1, 8-й дни + цисплатин 50/м² в 1-й день, интервал 21 день. Применение антрациклинов было отвергнуто по причинам наличия глубоко-предлежечного статуса пациентки и высокого кумулятивного риска выраженных токсических реакций, что потенциально могло повлечь редукцию дозы доксорубицина и тем самым снизить ожидаемую эффективность лечения.

На фоне 4-й линии химиотерапии наблюдались осложнения в виде гематологической токсичности 2-й степени, полинейропатии 2 и 3-й степени. Максимальный достигнутый регресс таргетных очагов по РКТ ОГК на фоне 4-й линии – 22,3%. Через 8 мес отмечается рост измеряемых очагов плевры (по РКТ ОГК от 21.10.2014). Часть плоских узлов по костальной и диафрагмальной плевре незначительно увеличилась в размерах; на уровне средней доли по ходу шестого межреберья узел 26×6 мм; толщина отдельных узлов по задней костальной плевре на уровне нижней доли незначительно увеличилась на 0,2–0,3 см, размеры наибольших не превышают 1,0 см; мелкие узелки справа по ходу междолевой плевры – без динамики.

Принято решение о назначении 5-й линии химиотерапии эрибулином в стандартных дозах. В период с 22.10.2014 по 19.05.2016 пациентке проведено 25 курсов эрибулина в дозе 1,4 мг внутривенно в 1, 8-й дни 21-дневного цикла. На фоне лечения промежуточный эффект представлен частичной регрессией (уменьшением размеров таргетных очагов плевры на 69,3%). На РКТ ОГК от 15.09.2015 – плоские и мелкие узелки по костальной и диафрагмальной плевре справа остаются без динамики. На уровне средней доли по ходу шестого межреберья – несколько узелков до 8 мм; мелкие узелки справа по ходу междолевой плевры без динамики. РКТ ОГК от 20.04.2016 – все ранее описанные очаги прежних размеров.

На протяжении всего периода лечения отмечались обратимые редкие эпизоды гематологической токсичности 1–2-й степени (нейтропения, анемия), более частые обратимые эпизоды тромбоцитопении 1–2-й степени и полинейропатии 2-й степени. Таким образом, на фоне 5-й линии химиотерапии эрибулином достигнут контроль заболевания на протяжении 18 мес с отсутствием клинически значимых симптомов и удовлетворительным качеством жизни; достигнут максимальный эффект в виде частичной регрессии.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность эрибулина в 5-й линии терапии у пациентки с непрерывно прогрессирующим течением ТН РМЖ, резистентного к таксанам.

Заключение

Повседневная рутинная практика заставляет клиницистов решать непростые задачи определения последовательной тактики лечения пациентов с ТН РМЖ, для кото-

рых цитотоксическое воздействие остается единственным вариантом терапии. Появление эрибулина в арсенале онкологов значительно расширило возможности лечения для этой сложной категории больных с прогностически неблагоприятным подтипом РМЖ. Именно у этих пациентов с ТН подтипом РМЖ, получавших эрибулин при подгрупповом анализе рандомизированных исследований было выявлено наибольшее преимущество в виде увеличения медианы общей выживаемости. Таким образом,

эрибулин можно назвать предпочтительным препаратом для лечения метастатического и местно-распространенного РМЖ с ТН фенотипом у пациентов, получавших ранее таксаны и антрациклины после завершения как минимум 1 линии химиотерапии по поводу распространенного процесса.

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература/References

- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–74.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25–32.
- Haffty BG, Yang Q, Reiss M et al. Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (36): 5652–7.
- Baser O, Wei W, Xie L et al. Retrospective study of patients with metastatic triple-negative breast cancer: survival, health care utilization, and cost. *Commun Oncol* 2012; 9: 8–14.
- Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008; 52: 108–18.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121: 2750–67.
- Жукова ЛГ, Окружная МА, Часовникова Е.О. Эрибулин в лечении метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Фарматека*. 2014; 17: 1–8. / Zhukova LG, Okruzhnaya MA, Chasovnikova E.O. Eribulin v lechenii metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy s troinym negativnym fenotipom. *Farmateka*. 2014; 17: 1–8. [in Russian]
- Fan Y, Xu BN, Yuan P et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (5): 1219–25.
- Bhattacharyya GS, Basu S, Agarwal V et al. Single institute phase II study of weekly cisplatin and metronomic dosing of cyclophosphamide and methotrexate in second line metastatic breast cancer triple-negative. *Eur J Cancer* 2009.
- Gluz O, Nitz UA, Harbeck N et al. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: Results of WSGAM-01 trial. *Ann Oncol* 2008; 19: 861–70.
- Fraschi G, Comella P, Rinaldo M et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann. Oncol* 2009; 20: 1185–92.
- Pivot XB, Li RK, Thomas ES et al. Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45 (17): 2940–6.
- Baselga J, Zambetti M, Llombart-Cussac A et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (4): 526–34.
- Муфазалов Ф.Ф., Шарипова Н.С. Тройной негативный рак молочной железы: современное состояние проблемы и не совсем обычный случай лечения. *Злокачественные опухоли*. 2014; 1: 19–31. / Mufazalov F.F., Sharipova N.S. Troinoy negativnyy rak molochnoi zhelezy: sovremennoe sostoianie problemy i ne sovsem obychnyy sluchai lecheniia. *Zlokachestvennye opukboli*. 2014; 1: 19–31. [in Russian]
- Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2011; 16 (Suppl. 1): 61–70.
- Prat A, Parker JS, Karginova O et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R68.
- Rouzier R, Perou CV, Symmans WF et al. Breast Cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; 11: 5678–85.
- Carey LA. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2011; 16 (Suppl 1): 71–8.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. *Lancet* 2011; 377: 914–23. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
- Kaufman PA, Cortes J, Awada A et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxan. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 594–601. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892.
- Cbris Twelves, Ahmad Awada, Javier Cortes et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2016; 10: 77–84.
- Борисов О.В., Вьюшков Д.М., Воицицкий В.Е. и др. Роль эрибулина в увеличении общей выживаемости больных раком молочной железы: резолюция по итогам заседания экспертного совета экспертов-онкологов Сибирского федерального округа «Одна преобладающая линия химиотерапии: регистрация Халавена во второй линии МРМЖ. Клинические доказательства и преимущество в общей выживаемости» (29 марта 2015 г., Иркутск). *Сиб. онкол. журн.* 2015; 4: 93–9. / Borisov O.V., V'iusbkov D.M., Voitsitskii V.E. i soavt. Rol' eribulina v uvelichenii obsbchei vyzhivaemosti bol'nykh rakom molochnoi zhelezy: rezoliutsiia po itogam zasedaniia ekspertnogo soveta ekspertov-onkologov Sibirskogo federal'nogo okruga "Oдна predbestvuiushchaia liniia khimioterapii: registratsiia Khalavena vo vtoroi linii MRMZh. Klinicheskie dokazatel'stva i preimushchestvo v obshchei vyzhivaemosti" (29 marta 2015 g, Irkutsk). *Sib. onkol. zhurn.* 2015; 4: 93–9. [in Russian]
- Twelves C, Cortes J, Vabdat L et al. Efficacy of eribulin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis by HER2 and ER status. *ASCO*. 2014; post. 95.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012 (с изменениями от 25.11.2014)). / *Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui preparata Khalaven (RU LP-001782 ot 24.07.2012 (s izmeneniiami ot 25.11.2014)).* [in Russian]
- Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014; 110: 1497–505. doi:10.1038/bjc.2014.80.

Сведения об авторах

Карабина Елена Владимировна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ТООД. E-mail: kev-251@yandex.ru

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: zhukova.lyudmila@rambler.ru