

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА (АВАСТИН) У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ HER2/neu И ER/PR-РЕЦЕПТОРНЫМ СТАТУСОМ

М.М. Константинова¹, В.Е. Шикина², А.Ю. Макшанцев³

¹ ФГУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского", Москва

² ГБУЗ МО ОД МЗ МО, Московская область

³ ФГУ "З-й ЦВКГ им. А.А. Вишневского" Минобороны России, Московская область

В крупных рандомизированных исследованиях III фазы E2100, AVADO и RIBBON-1 продемонстрирована высокая эффективность бевацизумаба (Авастин) в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Показана и его клиническая эффективность при добавлении к стандартной химиотерапии 2-й линии в исследовании RIBBON-2. В повседневной клинической практике существует группа больных мРМЖ с неустановленным HER2/neu и ER/PR-рецепторным статусом. Эти пациентки могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения 1-й и 2-й линий химиотерапии в комбинации с бевацизумабом, поскольку назначение последнего не требует определения уровня VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и рецепторов к VEGF. В статье приведен опыт успешного клинического применения бевацизумаба как в комбинации с таксанами, так и с режимами, не содержащими таксанов, у больных мРМЖ с неустановленным (по тем или иным причинам) HER2/neu и ER/PR-рецепторным статусом.

Ключевые слова: рак молочной железы, бевацизумаб, химиотерапия

The large randomized phase III E2100, AVADO and RIBBON-1 trials have demonstrated high effectiveness of bevacizumab (Avastin) in first line treatment of metastatic breast cancer (MBC). According the results of RIBBON-2 study, this drug was clinically effective as addition to the second line standard chemotherapy for metastatic breast cancer. In routine clinical practice, there is a group of patients with MBC with unexplained HER2/neu and ER / PR-receptor status. These patients can be considered as candidates for the 1-st line and 2-nd line chemotherapy in combination with bevacizumab, because administration of bevacizumab does not require determining the VEGF (vascular endothelial growth factor) level and VEGF receptors. The article presents the experience of successful clinical use of bevacizumab in combination with taxanes and in treatment regimen without taxanes, in patients with metastatic breast cancer with unidentified (for one reason or another) HER2/neu and ER/PR-receptor status.

Key words: breast cancer, bevacizumab, chemotherapy

Согласно опубликованным доклиническим данным, комбинация бевацизумаба (Авастин) с цитостатиками обладает синергизмом. Увеличение эффективности терапии при включении бевацизумаба в стандартные режимы 1-й и 2-й линий химиотерапии при HER2-негативном метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) продемонстрировано в нескольких рандомизированных исследованиях III фазы: E2100, AVADO (бевацизумаб в комбинации с таксанами в качестве 1-й линии терапии) [1, 2], RIBBON-1 (бевацизумаб в комбинации с таксанами или капецитабином, или антрациклинами в качестве 1-й линии терапии) [3], RIBBON-2 (бевацизумаб + стандартная химиотерапия в качестве 2-й линии) [4].

При мета-анализе [5] результатов указанных исследований показано

36 %-ное снижение риска рецидива и смерти, увеличение времени без прогрессирования заболевания и частоты общего ответа во всех подгруппах больных с HER2-негативным мРМЖ, в 1-й линии терапии получавших цитостатики в комбинации с бевацизумабом, в отсутствие различий в общей выживаемости. Профиль безопасности бевацизумаба при этом соответствовал ранее полученным данным.

К сожалению, в повседневной клинической практике до настоящего времени существует группа больных мРМЖ с неустановленным (по тем или иным причинам) HER2/neu и ER/PR-рецепторным статусом. Эти пациентки не могут рассматриваться в качестве кандидатов для терапии трастузумабом (Герцептин), однако использование бевацизумаба у них вполне оправданно, поскольку не

требует определения уровня VEGF в сыворотке крови и рецепторов к нему. При этом эффективность комбинации бевацизумаба с цитостатиками была четко показана в перечисленных выше исследованиях.

Приводим наш опыт использования бевацизумаба в 1-й и 2-й линиях химиотерапии у больных мРМЖ с неустановленным HER2/neu и ER/PR-рецепторным статусом.

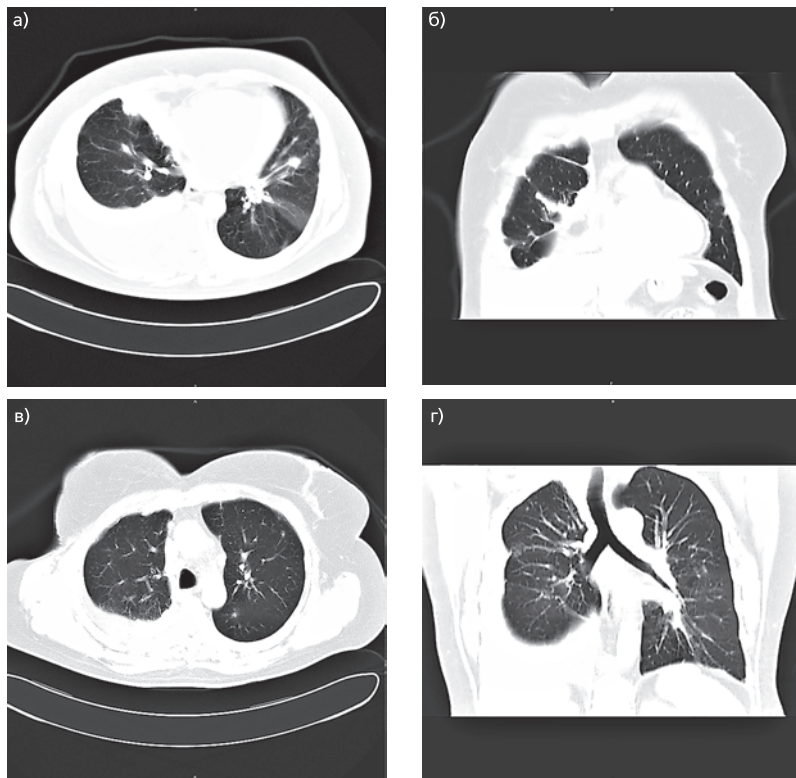
Клиническое наблюдение № 1

Большая 1947 г. р., менопауза, состояние по шкале ECOG-1.

В 2000 г. установлен диагноз: рак левой молочной железы (МЖ), стадия pT₂N₀M₀ (IIa). Проведена резекция левой МЖ (11.07.2000) с последующей лучевой терапией (46 Гр). Гистологическое заключение: инвазивный рак без метастазов в лимфатические узлы. Определение статуса ER/PR/HER2 не выполнено.

Рис.1. КТ от 21.01.09

Легочный режим



Прогрессирование заболевания в декабре 2008 г. (длительность безрецидивного периода – 8 лет 5 месяцев).

При осмотре жалобы на одышку, кашель; обнаружены правосторонний плеврит, дыхательная недостаточность II степени. По данным компьютерной томографии (КТ; 21.01.2009; рис. 1): правосторонний плеврит (1,5 л), в обоих легких множественные метастазы от 5 до 20 мм в диаметре, увеличение всех групп медиастинальных лимфатических узлов.

Из плевральной полости эвакуировано 1,5 л жидкости. Цитологическое заключение: железистый рак.

В 1-й линии терапии назначены паклитаксел 90 мг/м² внутривенно в дни 1, 8, 15 + бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно в дни 1 и 15. После двух циклов терапии, по данным КТ (25.03.2009; рис. 2), отмечено уменьшение числа (до 4–6) и размеров (до 5–7 мм) выявленных ранее очагов; медиастинальные лимфатические узлы не увеличены; незначительное количество выпота в плевральной полости (частичный ответ по критериям RECIST).

Лечение продолжено. По данным контрольной КТ (03.06.2009), после 4-го цикла терапии отмечено дальнейшее уменьшение числа и размеров (до 3–5 мм) выявленных ранее очагов; медиастинальные лимфатические узлы не увеличены; в плевральных полостях жидкость не определяется (частичный ответ по критериям RECIST).

Лечение продолжено в том же режиме. Контрольная КТ после 7 циклов терапии (01.09.2009; рис. 3): полный регресс выявленных ранее очагов; медиастинальные лимфатические узлы не увеличены; плевральные полости свободны (полный ответ по критериям RECIST).

Осложнения в процессе лечения – носовое кровотечение 1-й степени, лейкопения, нейтропения 1-й степени и ухудшение зрения, не обусловленные лечением, не препятствовали терапии и не требовали дополнительных лекарственных назначений. Лечение было прервано по инициативе больной. По данным контрольной КТ (01.12.2009) – без динамики.

Спустя 4 месяца после завершения терапии, в январе 2010 г., отмечено

дальнейшее прогрессирование заболевания (появление кашля, одышки). По данным КТ (22.01.2010), зарегистрировано появление новых метастазов в легких, увеличение медиастинальных лимфатических узлов. В плевральных полостях жидкость: справа – 150, слева – 50 мл. Выявлены метастатические поражения 3-го ребра справа – по подмышечной линии уплотнение костной ткани на протяжении 20 мм и 4-го ребра справа – участок деструкции 26 мм.

Продолжительность периода до прогрессирования составила 12 месяцев.

Во 2-й линии терапии использован следующий режим: винорелбин 25 мг/м² внутривенно в дни 1 и 8, капецитабин 2000 мг/м² внутрь в дни 1–14 и бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно в дни 1 и 15. Кроме того, в лечение был включен бисфосфонат: золедроновая кислота 4 мг внутривенно каждый 21-й день.

После 3-го цикла терапии, по данным КТ, достигнут частичный регресс метастазов в легких и медиастинальных лимфатических узлах, а также полный регресс выпота в плевральной полости. Лечение продолжено без осложнений. Больной проведено 6 циклов терапии; по данным контрольной КТ в мае 2010 г., сохраняется частичный регресс опухолевых очагов. Проведено еще 3 цикла терапии, лечение завершено в августе 2010 г.

Продолжительность периода до прогрессирования составила 8 месяцев.

По данным контрольной КТ (01.09.2010), стабилизация ранее выявленных очагов при нарастании количества жидкости в правой плевральной полости. Эвакуировано (01.09.2010) 1,5 л (цитология – железистый рак).

В настоящее время больная получает 3-ю линию полихимиотерапии.

Клиническое наблюдение № 2

Больная 1965 г. р., менопауза, состояние по шкале ECOG-2.

В 1998 г. по поводу рака правой МЖ, стадия pT₂N₀M₀ (IIa), выполнена радикальная мастэктомия (11.10.1998) с последующей адьювантной химиотерапией (5 циклов в режиме CMF – циклофосфамид + метотрексат + фторурацил). Гистологическое заключение: инфильтрирующий протоковый

рак, Gr. II. Определение статуса ER/PR/HER2 не выполнено.

Прогрессирование заболевания в январе 2009 г. (длительность безрецидивного периода – 10 лет 3 месяца).

При осмотре выраженная одышка, сухой кашель. По данным КТ (26.01.2009), множественные метастазы в легких, медиастинальных лимфатических узлах.

В 1-й линии терапии назначены паклитаксел 90 мг/м² внутривенно в дни 1, 8, 15 + бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно в дни 1 и 15. После двух циклов терапии, по данным КТ (31.03.2009), отмечен регресс метастазов в легких > 50 % (частичный ответ по критериям RECIST). Осложнения лечения – гематологическая токсичность 1–2-й степеней, не требующая дополнительного назначения лекарственных средств. Терапия продолжена в прежнем режиме без редукции доз. По данным контрольной КТ (05.06.2009), после 4-го цикла терапии на месте ранее определявшихся очагов – остаточные явления по типу фиброза. В средостении – единичные лимфатические узлы до 9 мм. Осложнения лечения – гематологическая токсичность 3-й степени, кровянистые выделения из носа 2-й степени, в связи с чем последнее введение паклитаксела было отменено. Дополнительно применялись колониестимулирующие факторы. Лечение продолжено в прежнем режиме без редукции доз. При контрольном обследовании после 6-го цикла, по данным КТ (30.06.2009), полный регресс метастазов в легких (полный ответ по критериям RECIST). Несмотря на профилактическое использование колониестимулирующих факторов, вновь отмечено развитие гематологической токсичности 3–4-й степеней, фебрильной нейтропении, потребовавшей назначения антибактериальной терапии.

После шести циклов химиотерапии при сохраняющемся полном регрессе метастазов в легких больной рекомендовано проведение химиотерапии капецитабином в поддерживающем режиме. При контрольной компьютерной томографии в сентябре 2010 г. эффект терапии сохраняется.

Рис. 2. КТ от 25.03.09

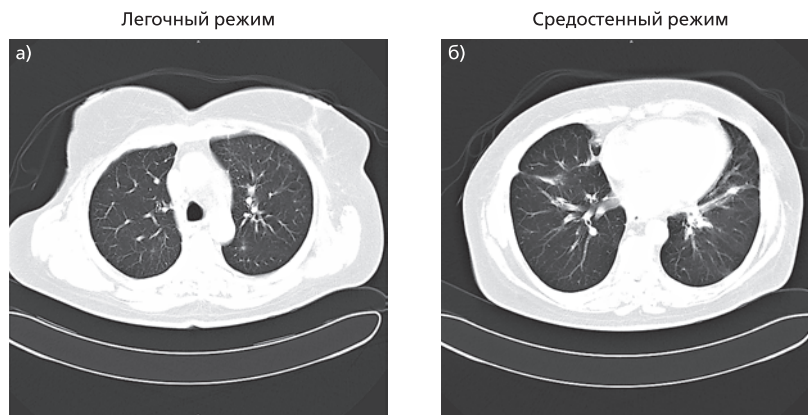


Рис. 3. КТ от 01.09.09



Клиническое наблюдение № 3

Больная 1953 г. р., менопауза, состояние по шкале ECOG-0.

В 2008 г. выявлен РМЖ, стадия T₄N₂M₀ (IIIб). Цитология (пункционная биопсия аксиллярного лимфатического узла): низкодифференцированный рак. Трепанобиопсия выполнена 16.04.2008. По данным морфологического исследования: инфильтрирующий протоковый рак, Gr II. ER/PR/HER2 статус не определен.

В 1-й линии терапии больной проведено 4 цикла лечения в режиме FAC (фторурацил + доксорубин + циклофосфамид в дозах 1000, 100 и 1000 мг/м² соответственно) с интервалами в 21 день (до 21.07.2008). Спустя 3 месяца (больная на лечение не являлась) отмечено прогрессирование заболевания – увеличение первичной опухоли до 7,0 см, лимфатических узлов в аксиллярной области до 4,5 см. Данных о наличии отделенных метастазов при обследовании не выявлено.

Во 2-й линии терапии применялись паклитаксел 90 мг/м² внутривенно в

дни 1, 8, 15 + бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно в дни 1 и 15. Уже после первого цикла терапии (без осложнений) клинически, по данным маммографии и ультразвукового исследования лимфатических узлов, был отмечен регресс опухоли до 3 см и лимфатических узлов до 2 см (частичный ответ по критериям RECIST).

Лечение продолжено. После 4-го цикла терапии клинически, по данным маммографии и ультразвукового исследования лимфатических узлов, установлен регресс первичного очага > 75 % и полный регресс лимфатических узлов (частичный ответ по критериям RECIST). Осложнения лечения – носовое кровотечение 1-й степени, контролируемая артериальная гипертензия 1-й степени.

Лечение продолжено. При контрольном обследовании после шести циклов терапии клинически и по данным визуализационных методов обследования установлены дальнейший регресс первичной опухоли, отсутствие отдаленных и регионарных метаста-

зов. Осложнения лечения — контролируемая артериальная гипертензия 1-й степени.

Больной предложено хирургическое лечение, от которого она отказалась. Проведен курс лучевой терапии. В дальнейшем в течение года пациентка получала терапию капецитабином. Длительность периода до прогрессирования — 24 месяца.

Заключение

Клиническая эффективность бевацизумаба (Авастин) в 1-й линии тера-

пии в комбинации с цитостатиками у больных мРМЖ продемонстрирована в ходе трех рандомизированных исследований III фазы — E2100, AVADO и RIBBON-1. Кроме того, показана клиническая эффективность бевацизумаба при добавлении к стандартной химиотерапии 2-й линии в исследовании RIBBON-2. Мы полагаем, что больные мРМЖ с неустановленным (по тем или иным причинам) HER2/neu и ER/PR-рецепторным статусом могут рассматриваться в качестве кандидатов

на проведение 1-й и 2-й линий терапии в комбинации с бевацизумабом, поскольку назначение последнего не требует определения уровня VEGF и рецепторов к VEGF.

Наш опыт свидетельствует о клинической эффективности бевацизумаба как в комбинации с таксанами, так и при назначении в сочетании с режимами, не содержащими таксанов. Спектр побочных эффектов, наблюдаемых при проведении такой терапии, не отличался от ранее опубликованных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666–67.
2. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008;26:suppl; abstr LBA1011.
3. Robert NJ, Dieras V, Brufsky GA, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of HER-2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15s):abstr 1005.
4. Brufsky A, Bondarenko IN, Smirnov V, et al. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER-2-negative metastatic breast cancer. *SABCS December 9–13, 2009:abstr. 42.*
5. O'Shaughnessy J, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28(15s)

Информация об авторах:

Константинова Мария Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий, ФГУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского".

E-mail: maria.konstantinova@rambler.ru;

Шикина В.Е. — 2 ГУЗ "Московский областной онкологический диспансер" МЗ МО,

Макшанцев А.Ю. — ФГУ "3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневского" Минобороны России