

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-54-61

## Химиотерапия в комбинации с Бевацизумабом при раке молочной железы. Результаты наблюдательного исследования в ежедневной клинической практике

Е. И. Коваленко, Л. И. Османова, И. Б. Кононенко, Е. Ф. Абдуллаева, Е. В. Артамонова, Л. В. Манзюк

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия  
Для корреспонденции: eikovalenko@mail.ru

**Резюме:** Бевацизумаб (Авастин) в комбинации с химиотерапией (ХТ) 1–2-й линий при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) в рандомизированных исследованиях III фазы не продемонстрировал увеличения общей выживаемости (ОВ) при значимом повышении частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Тем не менее в мире продолжают наблюдательные исследования в ежедневной клинической практике по применению Бевацизумаба при РМЖ. Приводятся результаты собственного наблюдательного исследования, целью которого является оценка переносимости и эффективности Бевацизумаба в комбинации с ХТ у больных HER/2-негативным диссеминированным и местно-распространенным раком молочной железы. В исследование включено 34 больных РМЖ (6 – местно-распространенным, 28 – метастатическим) в возрасте от 29 до 66 лет (средний – 49,5 лет). Бевацизумаб вводили в дозе от 7,5 до 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в комбинации с ХТ. Всего пациентки получили 294 дозы Бевацизумаба (медиана – 10). При местно-распространенном РМЖ всем больным выполнено радикальное оперативное вмешательство, полный патоморфоз отмечен в 33,3%. При мРМЖ объективный ответ составил 46,4%, контроль роста опухоли – 89,3%, медиана ВБП – 10 месяцев. Характерные для Бевацизумаба нежелательные явления (гипертензия, протеинурия) были умеренно выражены и встречались соответственно в 14,7% и 5,9% случаев. У 1 (2,9%) больной лечение осложнилось тромбозом глубоких вен и ТЭЛА на фоне прогрессирования основного заболевания.

**Заключение.** Бевацизумаб в комбинации с ХТ для лечения РМЖ позволяет достичь высоких показателей объективного эффекта и ВБП независимо от линии лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тройной-негативный рак молочной железы, Бевацизумаб, химиотерапия, объективный эффект, выживаемость без прогрессирования

В настоящее время отношение клиницистов к роли антиангиогенного препарата Бевацизумаб в лечении рака молочной железы (РМЖ) весьма неоднозначно. Несмотря на то что препарат прочно вошел в клиническую практику при ряде онкологических заболеваний, интерес к применению его при РМЖ, вспыхнувший в начале 2000-х гг., в последние 5 лет значительно угас. Это связано с тем, что в трех крупных рандомизированных исследованиях III фазы Бевацизумаб в сочетании с химиотерапией (ХТ) 1–2-й линий, несмотря на значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективного ответа, не продемонстрировал увеличения общей выживаемости (ОВ).

Препарат был зарегистрирован к применению при мРМЖ на основании результатов рандомизированного исследования III фазы E-2100, в котором оценивалась комбинация Бевацизумаба с еженедельным Паклитакселем [1]. Основной целью исследования была оценка выживаемости без прогрессирования – ВБП, которая в группе «Паклитаксел + Бевацизумаб» составила 11,3 мес. против 5,8 мес. в группе одной ХТ (ОР 0,48, 95% ДИ 0,39–0,61,  $p < 0,0001$ ). Объективный эффект был более чем в 2 раза выше в группе комбинированного лечения – 48,9% против 22,2% ( $p < 0,0001$ ). Медиана общей выживаемости (ОВ)

статистически значимой разницы не достигла – 26,7 мес. против 25,2 мес. ( $p = 0,16$ ) [1, 2]. Позднее два крупных рандомизированных исследования III фазы AVADO и RIBBON-1 также подтвердили преимущество комбинации Бевацизумаба с ХТ в отношении общей эффективности и ВБП, хотя и не столь выраженное, как в E2100 [3, 4].

В рандомизированном исследовании III фазы RIBBON-2 во 2-й линии лечения мРМЖ добавление Бевацизумаба к ХТ также продемонстрировало статистически значимое увеличение частоты объективного ответа с 29,6% до 39,5% ( $p = 0,0193$ ) и медианы ВБП с 5,1 до 7,2 мес. (ОР 0,78, 95% ДИ 0,64–0,93,  $p = 0,0072$ ). Статистически значимых различий в показателях ОВ получено не было [5]. Дополнительный поданализ продемонстрировал наиболее существенные различия в показателях общей эффективности и ВБП у больных тройным-негативным РМЖ. Комбинация Бевацизумаба с ХТ позволила увеличить частоту объективного ответа у этих больных с 18% до 41% ( $p = 0,0078$ ) и медиану ВБП с 2,7 до 6,0 мес. ( $p = 0,0006$ ). Различия в ОВ практически достигли статистической значимости – 12,6 мес. против 17,9 мес. в группе с Бевацизумабом ( $p = 0,0534$ ) [6]. Позднее в подгрупповых анализах некоторых исследований было продемонстрировано, что добавление Бевацизумаба к ХТ у больных с такой

неблагоприятной формой, как ТН РМЖ, позволяет достичь медианы ВБП 10–11 мес. [7–9]. По данным различных авторов, медиана ВБП в 1-й линии лечения у этих больных при применении только ХТ не превосходит 6 месяцев [1, 8, 10]. В исследовании GeparQuinto у больных ТН РМЖ было отмечено увеличение частоты полных патоморфологических регрессий при неоадьювантном применении Бевацизумаба – 39,3% против 27,9% в группе только ХТ ( $p < 0,05$ ) [11]. Достижение полного патоморфологического ответа является важным прогностическим фактором увеличения безрецидивной и, возможно, общей выживаемости, что особенно актуально для больных тройным-негативным раком молочной железы [12]. При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных, достигших полной патоморфологической ремиссии, составляет 90% против 56% [11, 12].

Метаанализ 5 рандомизированных исследований ( $n=3784$ ), оценивающий переносимость комбинации ХТ с Бевацизумабом, не выявил статистически значимого увеличения частоты перфораций желудочно-кишечного тракта, артериальных или венозных тромбозов. Однако частота артериальной гипертензии, протеинурии, дисфункции левого желудочка и различных геморрагических осложнений была достоверно выше при использовании Бевацизумаба, но ни одно из этих осложнений не повышало риск фатального исхода [13].

Таким образом, комбинация Бевацизумаба с ХТ 1-й и 2-й линий позволяет значимо увеличить частоту объективного ответа и ВБП у больных мРМЖ [1–4, 14].

Препарат эффективен в комбинации с различными режимами ХТ, но наилучшими «партнерами» являются таксаны и капецитабин [14]. Различий в ОВ на сегодняшний момент не получено. В мире продолжают исследования по лекарственному лечению метастатического или местно-распространенного РМЖ с включением Бевацизумаба, большая часть которых относится к так называемым «наблюдательным в повседневной клинической практике».

В отделении амбулаторной химиотерапии РОНЦ проводится наблюдательное исследование, целью которого является оценка переносимости и эффективности Бевацизумаба в комбинации с химиотерапией (ХТ) у больных HER/2-негативным диссеминированным и местно-распространенным раком молочной железы в рамках ежедневной клинической практики. В данной работе приводятся результаты, полученные за период с 2008 по 2015 год.

## Материалы и методы

В исследование включено 34 больных HER-негативным РМЖ в возрасте от 29 до 66 лет (средний – 49,5 года), состояние по шкале ECOG – 0–1. Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диа-

Таблица 1. Характеристика пациенток.

Характеристика	n (%)
Местно-распространенный РМЖ	6 (17,6)
III В стадия (T4N2M0)	3
III С стадия (T2-4N3M0)	3
Метастатический РМЖ	28 (82,4)
Ранее радикально оперированы	24
Ранее получали ХТ/ГТ	23
Первично-диссеминированный рак	4
Рецепторный статус	
РЭ/РП+	21 (61,8)
Тройной-негативный	13 (38,2)

гноза, удовлетворительную функцию костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов – более 2 тыс./мм<sup>3</sup>, тромбоцитов – более 120 тыс./мм<sup>3</sup>, гемоглобина – более 10,0 г/дл), печени и почек. Основные характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в исследование включено 6 (17,6%) больных местно-распространенным (IIIВ ст. – 3; IIIС ст. – 3) и 28 (82,4%) – метастатическим РМЖ. У большинства пациенток – 21 (61,8%) – опухоль была положительная по РЭ/РП, у 13 (38,2%) – имела тройной-негативный фенотип.

Бевацизумаб вводили в дозе от 7,5 до 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в комбинации с ХТ. Всего 34 пациентки получили 294 дозы Бевацизумаба, медиана составила 10 введений (мин. 2, макс. 23). Режимы ХТ представлены в табл. 2 и 4.

Оценку ответа опухоли на лечение проводили по критериям RECIST (версия 1.0–1.1), также определяли ВБП у пациенток с мРМЖ, а при местно-распространенном процессе – степень лекарственного патоморфоза и безрецидивную выживаемость.

Переносимость лечения оценивалась согласно критериям NCI-CTC. Для этого на протяжении всего периода химиотерапии контролировались показатели функции костного мозга, печени, почек, каждые 2 курса проводился общий анализ мочи для выявления протеинурии.

## Местно-распространенный РМЖ

Средний возраст пациенток с местно-распространенным РМЖ составил 38,8 лет (29–49). Стадия IIIВ определялась у троих, IIIС – также у троих больных. Следует отметить, что у 4 (66,7%) пациенток изначально отмечался отек кожи молочной железы (Т4), включая и одну больную с первично отечно-инфильтративной формой. Положительные рецепторы эстрогенов/прогестерона выявлены в трех (50%) случаях, тройной-негативный фенотип – также в трех (50%).

Режимы ХТ при местно-распространенном РМЖ представлены в табл. 2. Двум пациенткам на первом этапе было проведено по 4 курса ХТ по схеме AC (без Авастина), на фоне которых отмечалась стабилизация заболевания, после чего на 2-м этапе в одном случае

**Таблица 2.** Режимы ХТ при местно-распространенном РМЖ

Режим лечения	n (%)
Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> + Доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели	2 (33,3)
Паклитаксел 155 мг/м <sup>2</sup> + Доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели	1 (16,6)
Паклитаксел 60 мг/м <sup>2</sup> еженед. + Доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели	1 (16,6)
Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + Карбоплатин АUC5 1 раз в 3 недели	1 (16,6)
Паклитаксел 60 мг/м <sup>2</sup> + Карбоплатин АUC2 еженедельно	1 (16,6)

**Таблица 3.** Характеристика пациенток с мРМЖ

Метастатический РМЖ (N=28)	n (%)
Локализация метастазов	
Лимфоузлы (периферические, медиастинальные)	9 (32,1)
Легкие	12 (42,9)
Печень	12 (42,9)
Кости	12 (42,9)
Кожа	2 (7,1)
Плевра	2 (7,1)
Число зон поражения	13 (46,4)
1	8 (28,6)
2	7 (25,0)
3 и более	

**Таблица 4.** Режимы ХТ при мРМЖ

Режим лечения	n (%)
Монохимиотерапия:	
• Доцетаксел 80–100 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели	11 (39,3)
• Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> еженедельно	6 (21,4)
• Кселода 2,5 г/м <sup>2</sup> /сутки в 1–14 дни 3-недельного цикла	3 (10,7)
Полихимиотерапия:	
• Паклитаксел 150 мг/м <sup>2</sup> +Доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели	1 (3,6)
• Доцетаксел 60 мг в 1 день + Винорелбин 30 мг во 2 день 1 раз в 3 недели	2 (7,1)
• Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> + Карбоплатин АUC5 1 раз в 3 недели	2 (7,1)
• Паклитаксел 150 мг/м <sup>2</sup> +Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8 дни 1 раз в 3 недели	1 (3,6)
• Винорелбин 20 мг/м <sup>2</sup> в 1 и 8 дни + Кселода 2 г/м <sup>2</sup> /сутки в 1–14 дни 3-недельного цикла	2 (7,1)

проведено 4 курса по схеме «Доцетаксел + Доксорубин + Бевацизумаб», в другом – 12 еженедельных введений Паклитаксела с Карбоплатином + Бевацизумаб. Четверо пациенток изначально получили 6 курсов комбинацией таксана с Доксорубином (3 больных) или с Карбоплатином (1 больная) + Бевацизумаб.

Всего шестерым больным проведено 28 введений Бевацизумаба (4–6, медиана – 5).

### Метастатический РМЖ

Из 28 больных с диссеминированным процессом 24 ранее были радикально оперированы, из них 23 получали адъювантную и/или лечебную ХТ или гормонотерапию

(ГТ). У 4 пациенток выявлен первично-диссеминированный рак. Средний возраст в группе мРМЖ составил 42,7 года (34–66). У большей части пациенток (64,3%) опухоль была гормонозависимой, тройной-негативный рак выявлен у 35,7% больных. Более чем у половины больных мРМЖ (53,6%) отмечалось поражение двух и более зон, у 82,1% имелись висцеральные метастазы. Характеристика пациенток с мРМЖ представлена в табл. 3.

Лечение в 1-й линии проведено 9 (32,1%) больным, во 2-й – 10 (35,7%), в 3-й линии – 5 (17,9%), в 4-й и далее – 4 (14,3%). Таким образом, на момент лечения комбинацией ХТ с Бевацизумабом 32,1% больных уже имели в анамнезе минимум 2 линии ХТ. Использованные режимы ХТ приведены в табл. 4.

Таксаны в монотерапии или в комбинации с другими препаратами получило подавляющее большинство больных – 23 (82,1%), Кселоду или ее комбинации – 5 (17,9%). Монохимиотерапия проведена 20 больным, полихимиотерапия – восьми. В 1-й линии лечения, как правило, использовались таксаны в монорежиме (Доцетаксел/Паклитаксел в еженедельном режиме) или комбинация Паклитаксела с Доксорубином или карбоплатином.

Лечение проводили до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности. Пятерым больным после завершения ХТ продолжали «поддерживающее» введение Бевацизумаба до прогрессирования заболевания (медиана – 4 введения, мин. 2, макс. 8).

Всего при мРМЖ проведено 266 введений Бевацизумаба, медиана составила 10 введений (мин. 2, макс. 23).

## Результаты

Эффективность и токсичность лечения оценена у всех 34 пациенток.

### Местно-распространенный РМЖ

При местно-распространенном РМЖ всем больным (n=6) после проведенной ХТ удалось выполнить оперативное вмешательство (в т. ч. больной с первичной инфильтративно-отечной формой РМЖ) в объеме: радикальная мастэктомия – 4, радикальная резекция – 2. Мастэктомия была выполнена всем пациенткам, имевшим исходно стадию Т4. Всем больным после операции проведена лучевая терапия на грудную стенку (n=4) или молочную железу (n=2) и зоны регионарного лимфооттока. С учетом объема лечения, проведенного до операции, послеоперационная ХТ не проводилась. Пациенткам с гормонозависимой опухолью (n=3) назначена адъювантная гормонотерапия.

Клинически и по данным маммографии, УЗИ молочных желез и регионарных лимфоузлов полные регрессии

**Таблица 5.** Эффективность предоперационной ХТ с бевацизумабом

Клинический эффект лечения, n	Морфологический ответ
ПР – 4	Полный патоморфоз (pCR) – 2 Патоморфоз IV ст. в опухоли, в л/у II ст. – 1 Патоморфоз III ст. в опухоли и л/у – 1
ЧР – 1	Патоморфоз III ст. в опухоли и л/у – 1
СЗ – 1	Патоморфоз II ст. в опухоли и л/у – 1

отмечены у 4 пациенток, частичные – у 1, стабилизация заболевания – у 1. У последней пациентки с исходной стадией T4N2M0 после проведенного лечения отмечено исчезновение отека кожи при стабильных размерах опухолевого узла, в связи с чем решено было выполнить радикальную мастэктомию. Прогрессирования болезни во время лечения ни у одной пациентки не отмечено.

По результатам морфологического исследования послеоперационного материала полный патоморфологический ответ (патоморфоз IV степени) в молочной железе и лимфоузлах выявлен у 2 (33,3%) пациенток с тройным-негативным подтипом РМЖ, в том числе и у пациентки с инфильтративно-отечной формой заболевания. В этих случаях применялись режимы «Доксорубин + Паклитаксел» в еженедельном режиме и «Паклитаксел + Карбоплатин» в еженедельном режиме (табл. 5).

На сегодняшний момент живы без признаков прогрессирования 2 пациентки с гормонозависимым РМЖ: 24+ и 55+ месяцев после операции, им проводится адъювантная гормонотерапия. Медиана безрецидивной выживаемости во всей группе составила 17 месяцев (10–55+ мес.).

### Метастатический РМЖ

При метастатическом РМЖ (n=28) полные регрессии зарегистрированы по МРТ у 2 (7,1%) больных с множественными метастазами в печени. Частичные регрессии достигнуты у 11 (39,3%) пациенток. Длительность регрессий составила 3–24 месяца (медиана – 10 мес.). Стабилизация заболевания выявлена у 12 (42,9%) больных продолжительностью от 5 до 23 месяцев (медиана – 10 мес.), прогрессирование – у 3 (18,8%). Таким образом, общая эффективность комбинации ХТ с Бевацизумабом при метастатическом РМЖ составила 46,4%, а контроль роста опухоли достигнут в 25 (89,3%) наблюдениях (табл. 6).

**Таблица 6.** Эффективность лекарственного лечения с включением Бевацизумаба в группе мРМЖ в зависимости от рецепторного статуса

Подтип мРМЖ	N	ПР, %	ЧР, %	Стаб, %	Прогр, %	КРО, %
ТН РМЖ	10	0	5 (50)	3 (30)	2 (20)	8 (80)
ЭР/ПР+ РМЖ	18	2 (11,1)	6 (33,3)	9 (50)	1 (5,6)	17 (94,4)
ВСЕГО	28	2 (7,1)	11 (39,3%)	12 (42,9)	3 (18,8)	25 (89,3)

При ЭР+ РМЖ у половины больных регистрировались стабилизации заболевания, а объективный эффект составил 44,4%. При ТН РМЖ частота ответа на лечение была выше и достигла 50%, стабилизации отмечены у 30% пациенток, контроль роста опухоли – у 80%. Больные ТН РМЖ в 70% получали лечение в качестве 3-й и далее линий, т. е. в исследование включались интенсивно-предлеченные пациентки. У 9/10 (90%) из них имелись висцеральные метастазы.

Эффективность лечения мРМЖ в зависимости от линии ХТ представлена в табл. 7. Эффекты чаще всего регистрировались в 1-й и 2-й линиях лечения, в более поздних линиях лечения отмечались стабилизации.

В 1-й линии лечение получили 9 больных: у 7 (77,8%) опухоль была рецепторо-положительная, у 2 (22,2%) – тройная-негативная. Частота объективного эффекта в первой линии составила 77,8% (7/9), контроль роста опухоли – 88,9% (8/9). Медиана времени до прогрессирования (ВБП) на 1-й линии лечения составила 11 месяцев (1,5–24 мес.). Медиана ВБП у больных с РЭ+ РМЖ (n=7) на фоне ХТ 1-й линии составила 12 месяцев (1,5–23 мес.). У всех пациенток в этой группе определялись висцеральные метастазы, что и послужило основанием для назначения ХТ.

Медиана ВБП во всей группе метастатического РМЖ составила 10 месяцев (1,5–24 мес.) Результаты представлены на рис. 1.

При анализе ВБП в зависимости от подтипа опухоли отмечено статистически значимое превышение медианы ВБП при ЭР+ РМЖ по сравнению с ТН РМЖ – 11 против 6 месяцев соответственно (p=0,02).

Также была проанализирована ВБП в зависимости от линии терапии: ранние (1–2-я) и поздние (3-я и далее). Медиана ВБП у больных, получавших лечение в качестве 1–2-й линии, составила 10 месяцев, в более поздних линиях лечения – 8 месяцев, однако различия статистически недостоверны (p=0,49). Показатели БРВ в зависимости от линии лечения представлены на рис. 2.

### Токсичность

Токсичность лечения зависела в первую очередь от проводимой ХТ (табл. 8). Наиболее частым осложнением была гематологическая токсичность, наблюдавшаяся в основном при применении доцетаксела в монорежиме или его комбинаций с доксорубицином. Нейтропения III степени отмечена у 8 (23,5%) больных, IV степени – у 5 (14,7%),

Таблица 7. Результаты лечения метастатического РМЖ в зависимости от линии ХТ

Линия	Число больных	Эффективность, n (%)			
		ПР	ЧР	Стаб.	Прогр.
1	9	1 (11,1)	6 (66,7)	1 (11,1)	1 (11,1)
2	10	-	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)
3	5	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
4 и более	4	-	1 (25,0)	3 (75,0)	-
Всего	28	2 (7,1)	11 (39,3)	12 (42,9)	3 (10,7)

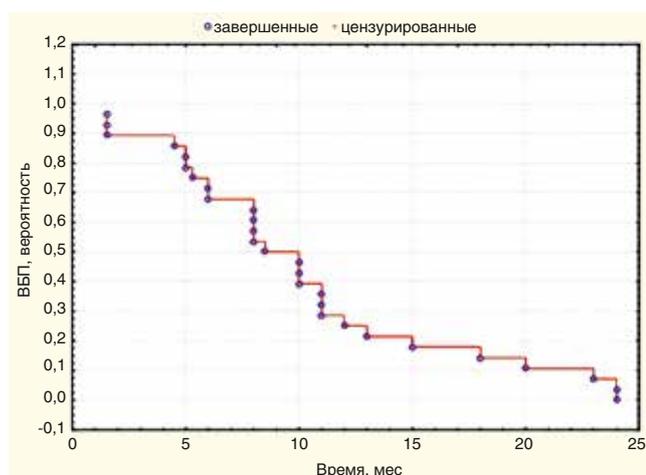


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования во всей группе мРМЖ

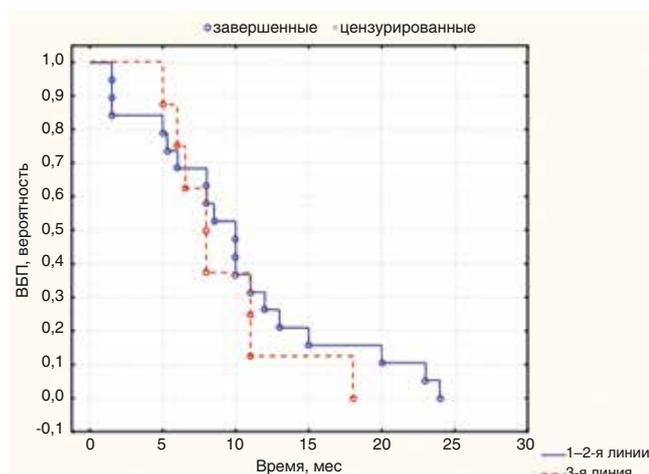


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии лечения

фебрильная нейтропения – у 3 (8,8%) больных. Стоматит 2 степени выявлен у 6 (17,6%) больных, 3 степени – у 1 (2,9%), кожная токсичность 2 степени (ладонно-подошвенный синдром, изменения ногтей) – у 7 (20,6%), 3 степени – у 2 (5,9%) больных. Последние два осложнения наблюдали при использовании как доцетаксела, так и Кселоды. При длительном применении еженедельного

паклитаксела у 5 (14,7%) больных отмечались явления периферической полинейропатии 1–2 степени.

Артериальная гипертензия 2 степени отмечалась у 5 (14,7%) пациенток, причем лишь двое из них ранее страдали повышением артериального давления. Проводилась коррекция артериального давления ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов. В 2 наблюдениях у пациенток с развившейся на фоне лечения Бевацизумабом артериальной гипертензией и нарастающей полинейропатией 2 степени лечение было прекращено после 10 и 23 курсов соответственно, больные переведены на гормонотерапию. Носовые кровотечения 1–2 степени отмечали 3 (8,8%) пациентки. Протеинурия отмечалась только 1 степени у 2 (5,9%) больных; ни в одном случае она не послужила причиной отмены Бевацизумаба. В 1 (2,9%) наблюдении лечение осложнилось тромбозом вен нижних конечностей и тромбозом легочной артерии. Нежелательное явление отмечалось на фоне прогрессирования основного заболевания. Таким образом, в 3 (8,8%) наблюдениях лечение было отменено из-за побочных явлений, связанных с лечением.

## Обсуждение полученных результатов

В работе обобщены результаты наблюдательного клинического исследования по оценке эффективности и переносимости комбинации Бевацизумаба с ХТ при РМЖ.

В группе местно-распространенного РМЖ (n=6) частота полных морфологических регрессий составила 33,3% (2/6), а при ТН РМЖ – 66,7% (2/3), в том числе полный патоморфологический ответ отмечен у пациентки с первичной инфильтративно-отечной формой. Считается, что при местно-распространенном РМЖ ангиогенез выражен в гораздо меньшей степени, чем при метастатической болезни и, следовательно, назначение Бевацизумаба в этих случаях менее оправдано. Однако благодаря проведенной ХТ в комбинации с Бевацизумабом всем больным удалось перевести опухоль в операбельное состояние, при этом двум больным выполнены органосохраняющие операции.

При мРМЖ (n=28) комбинация различных режимов ХТ с Бевацизумабом продемонстрировала частоту объективного ответа 46,4% с медианой ВБП 10 месяцев.

Таблица 8. Нежелательные явления

Вид токсичности	Число больных (%) n=34
Нейтропения III-IV ст.	13 (38,2)
Фебрильная нейтропения	3 (8,8)
Стоматит II ст. III ст.	6 (17,6) 1 (2,9)
Кожная токсичность: ЛПС, изменения ногтей II ст. III ст.	7 (20,6) 2 (5,9)
Полинейропатия I-II ст.	5 (14,7)
Диарея III ст.	3 (8,8)
Утомляемость I-II ст.	15 (44,1)
Артериальная гипертензия II ст.	5 (14,7)
Протеинурия I ст.	2 (5,9)
Тромбоз вен н/к, ТЭЛА III ст.	1 (2,9)
Носовые кровотечения I-II ст.	3 (8,8)

Отметим, что в наше исследование были включены в основном интенсивно предлеченные больные, получившие 2–3 и более линий ХТ, преимущественно с висцеральным поражением.

ХТ 1-й линии с включением Бевацизумаба получили 9 пациенток с наличием висцеральных метастазов, из них 7 – с ЭР+ РМЖ. Частота объективного эффекта в первой линии составила 77,8%, контроль роста опухоли – 88,9%, медиана времени до прогрессирования – 11 месяцев (1,5–24 мес.), а при ЭР+ РМЖ – 12 месяцев. Бевацизумаб в сочетании с ХТ продемонстрировал высокие показатели эффективности в 1-й линии, в том числе и у ЭР+ пациенток, что полностью согласуется с данными мировых исследований [15, 16].

При ТН РМЖ медиана ВБП составила 6 месяцев, а при РЭ+ РМЖ – 11 месяцев, различия статистически достоверны. Подгруппа включенных в исследование больных с ТН фенотипом отличалась крайне неблагоприятным прогнозом: большинство имели висцеральные метастазы, а лечение получали в основном в качестве 3-й и более линий. Тем не менее у 50% пациенток мРМЖ отмечался частичный ответ.

## Информация об авторах

**Елена И. Коваленко**, к.м.н., научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: eikovalenko@mail.ru

**Людмила В. Манзюк**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: L.Manzyuk@gmail.com

**Елена В. Артамонова**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: artamonovae@mail.ru

**Людмила И. Османова**, к.м.н., врач отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: osmanova@list.ru

**Инесса Б. Кононенко**, к.м.н., врач отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: inessa.kononenko@mail.ru

**Елена Ф. Абдуллаева**, врач отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), e-mail: lena.satirova@mail.ru

Большинство исследований посвящены изучению эффективности комбинации ХТ с Бевацизумабом преимущественно в ранних линиях лечения. В нашем исследовании была проанализирована ВБП в зависимости от степени предлеченности пациенток. Так, ВБП у больных, получавших лечение в качестве 1–2-й линий, составила 10 месяцев, для более поздних линий – 8 месяцев, различия статистически не значимы. Полученные результаты нашего наблюдательного исследования, основанного на ограниченном клиническом материале, могут говорить о том, что даже у предлеченных пациенток, в том числе и с неблагоприятным прогнозом, добавление Бевацизумаба к ХТ позволяет добиться как объективного ответа, так и продолжительного контроля над болезнью.

Представляют большой интерес результаты французского ретроспективного исследования из реальной клинической практики, проанализировавшего более 3 000 пациенток мРМЖ, которые получали в качестве ХТ 1-й линии Паклитаксел или комбинацию Паклитаксела с Бевацизумабом. В этом исследовании ОВ, с поправкой на основные прогностические факторы, была достоверно выше в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией Паклитакселом (27,7 мес. против 19,8 мес., ОР 0,7, 95% ДИ 0,60–0,75), равно как и ВБП (8,1 мес. против 6,4 мес., ОР 0,74, 95% ДИ 0,67–0,81) [17]. Это еще раз подчеркивает важность наблюдательных исследований из реальной, ежедневной клинической практики.

На сегодняшний момент, несмотря на многочисленные ретроспективные поданализы рандомизированных исследований с Бевацизумабом, по-прежнему не определена та популяция больных, которая максимально выигрывала бы от применения препарата. Поиски предиктивных биомаркеров, в том числе и в проспективных исследованиях, в образцах опухолевой ткани, плазме крови, ДНК пока не увенчались успехом [18]. По-видимому, это связано с тем, что ангиогенез представляет собой сложнейший процесс, в котором задействован целый ряд различных путей опухолевой прогрессии, а также прогрессии с выраженной гетерогенностью рака молочной железы. Тем не менее исследования в этой области продолжают. Несмотря на спад популярности среди онкологов комбинации Бевацизумаба с ХТ при РМЖ, она отличается высокими показателями эффективности и ВБП, в том числе и у предлеченных пациенток.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-54-61

**For citation:** Kovalenko E.I., Osmanova L.I., Kononenko I.B., Abdullaeva E.F., Artamonova E.V., Manzyuk L.V. Chemotherapy in combination with bevacizumab in breast cancer. Results of the observational study in daily clinical practice. *Malignant Tumours* 2017; 2: 54 – 61. (In Russ.)

## Chemotherapy in combination with bevacizumab in breast cancer. Results of the observational study in daily clinical practice

E.I. Kovalenko, L.I. Osmanova, I.B. Kononenko, E.F. Abdullaeva, E.V. Artamonova, L.V. Manzyuk

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
For correspondence: eikovalenko@mail.ru

**Abstract:** In metastatic breast cancer (MBC) the combination of Bevacizumab (Avastin) and chemotherapy (CT) failed to demonstrate an increase in overall survival with a significant improvement of the objective response rate and progression-free survival (PFS) in randomized trials of the 3d phase. Nevertheless, observational studies in the daily clinical practice for the use of Bevacizumab in MBC continue in the world. We present the results of our own observational study, which goal is to assess the efficacy and tolerability of Bevacizumab in combination with CT in patients with HER/2-negative metastatic and locally advanced breast cancer. The study included 34 patients with breast cancer (6-locally advanced, 28-metastatic) at the age of 29 to 66 years (mean – 49.5). Bevacizumab was administered at a dose of 7.5 to 15 mg/kg every 3 weeks in combination with CT. In total, the patients received 294 doses of Bevacizumab (median – 10). All patients with locally advanced breast cancer were operated on after the treatment completion, a pathologic complete response was registered in 33.3%. In MBC, the objective response was registered in 46.4%, tumor growth control in 89.3%, median PFS – 10 months. Typical for Bevacizumab adverse events, such as hypertension, proteinuria, were moderate and were met respectively in 14.7% and in 5.9% cases. In 1 (2.9%) patient the treatment was complicated by deep vein thrombosis and PE due to disease progression.

**Conclusion.** Bevacizumab in combination with CT in breast cancer treatment can achieve high rates of objective response and PFS independent of the treatment line

**Keywords:** breast cancer, triple-negative breast cancer, Bevacizumab, chemotherapy, objective response, progression-free survival

### Information about the authors

**Elena I. Kovalenko**, PhD, research associate, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: eikovalenko@mail.ru

**Lyudmila V. Manzyuk**, PhD, Professor, leading research associate, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: L.Manzyuk@gmail.com

**Elena V. Artamonova**, PhD, leading research associate, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: artamonovae@mail.ru

**Lyudmila I. Osmanova**, PhD, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: osmanova@list.ru

**Inessa B. Kononenko**, PhD, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: kononenko@mail.ru

**Elena F. Abdullaeva**, Out-patient Chemotherapy Department, e-mail: lena.satirova@mail.ru.

### Литература • References

1. Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2007, Vol. 357, No. 26, pp. 2666–76.
2. Gray R., Bhattacharya S., Bouden C. et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2009, Vol. 27, No. 30, pp. 4966–72.
3. Miles D. W., Chan A., Dirix L. Y. et al. 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, *J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 28, No. 20, pp. 3239–47.
4. Robert N. J., Dieras V., Glaspy J. et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, No. 10, pp. 1252–60.

5. Brufsky A. M., Hurvitz S., Perez E. 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 human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, No. 32, pp. 4286–93.
6. Brufsky A., Valero V., Tiangco B. et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, Vol. 133, No. 3, pp. 1067–75.
7. Miles D. W., Dieras V., Cortes J., Duenne A. A., Yi J., O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients, *Ann. Oncol.*, 2013, Vol. 24, No. 11, pp. 2773–80.
8. Lang I., Brodowicz T., Ryvo L. et al. Central European Cooperative Oncology Group. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial, *Lancet Oncol.*, 2013, Vol. 14, No. 2, pp. 125–33.
9. Croom K. F., Dhillon S. Bevacizumab: a review of its use in combination with paclitaxel or capecitabine as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer, *Drugs*, 2011, Vol. 71, No. 16, pp. 2213–29.
10. Bertucci F., Finetti P., Birnbaum D. Basal Breast Cancer: A Complex and Deadly Molecular Subtype, *Curr. Mol. Med.*, 2012, Vol. 12, No. 1, pp. 96–110.
11. von Minckwitz G., Eidtmann H., Rezai M. et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2012, Vol. 366, No. 4, pp. 299–309.
12. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J. U. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes, *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30, No. 15, pp. 1796–804.
13. Cortes J., Calvo V., Ramirez-Merino N., O'Shaughnessy J. et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis, *Ann. Oncol.*, 2012, Vol. 23, No. 5, pp. 1130–7, Epub 2011 Oct 4.
14. Rossari J. R., Metzger-Filho O., Paesmans M. et al. Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence, *J. Oncol.*, 2012: 417673, Epub 2012 Sep 12.
15. Lam S. W., de Groot S. M., Honkoop A. H. et al. Paclitaxel and bevacizumab with or without capecitabine as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial, *Eur. J. Cancer.*, 2014, Vol. 50, No. 18, pp. 3077–88.
16. von Minckwitz G., Puglisi F., Cortes J. et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, 2014, Vol. 15, No. 11, pp. 1269–78.
17. Delaloge S., Perol D., Courtinard C. et al. Paclitaxel plus bevacizumab or paclitaxel as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer in a multicenter national observational study, *Ann. Oncol.*, 2016, Vol. 27, No. 9, pp. 1725–32.
18. Miles D., Cameron D., Bondarenko I., Manzyuk L. et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDIAN): A double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation, *Eur. J. Cancer*, 2017, No. 70, pp. 146–155.