

Эффективность комбинации с эрибулином в третьей линии химиотерапии тройного негативного рака молочной железы (описание случая)

М. В. Калугин, К. А. Иванова, Е. И. Борисова, С. С. Нахапетян, С. Л. Гуторов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В большинстве случаев метастатический тройной негативный рак молочной железы характеризуется агрессивным течением и ранним развитием резистентности к химиотерапии. Соответственно выбор варианта «поздних» линий лечения, как правило после антрациклинов и таксанов, проблематичен в связи с ограниченным набором эффективных и малотоксичных цитостатиков. На наш взгляд, в этой ситуации опционально применение эрибулина, обладающего уникальными противоопухолевыми механизмами. В качестве иллюстрации представлен случай достижения выраженного эффекта эрибулина при метастатическом раке молочной железы тройного негативного фенотипа, резистентного к предшествующим линиям химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, тройной негативный, эрибулин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of combination with eribulin in third line of chemotherapy for triple negative breast cancer (case report)

M. V. Kalugin, K. A. Ivanova, E. I. Borisova, S. S. Nakhapetyan, S. L. Gutorov

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

SUMMARY

In most cases triple negative breast cancer is characterized by an aggressive course of disease and early development of resistance to chemotherapy. Thereafter, the late-line treatment choice, usually after anthracyclines and taxanes, is problematic due to the limited amount of effective and low-toxic cytostatics. In our opinion, in this situation the use of eribulin which possesses unique antitumor action mechanisms is a good option. An illustrative case of a pronounced antitumor effect of eribulin in metastatic breast cancer with triple negative phenotype resistant to previous lines of chemotherapy is presented.

KEY WORDS: breast cancer, triple negative phenotype, eribulin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Лечение метастатического рака молочной железы тройного негативного фенотипа является сложной проблемой современной онкологии. Этот морфологический вариант характеризуется наиболее агрессивным течением заболевания, максимальным риском рецидива после хирургического лечения, а также быстрыми темпами метастазирования [1]. При метастатической болезни медиана общей выживаемости (ОВ) составляет всего 1,71 года [2]. Новые лекарства, в частности ингибиторы PD-L1 [3] и PARP-ингибиторы (при наличии мутации в генах *BRCA1/2*) [4], расширяют терапевтический диапазон, но основным методом остается химиотерапия. Ее выбор определяется вариантом ранее проведенного лечения, его эффективности и токсичности, коморбидности и степени распространенности заболевания. Лечение включает препараты таксанового ряда, антрациклины, капецитабин, гемцитабин, производные платины, винорелбин, иксабепилон, бевацизумаб и эрибулин. Необходимо отметить, что, в сравнении с другими фенотипами, тройной негативный вариант характеризуется существенно более ранним и более частым развитием резистентности к химиотерапии. Как

правило, при метастатической болезни предпочтение отдается монотерапии. В свою очередь, комбинации, скорее, показаны при большой опухолевой нагрузке, метастазах во внутренние органы и при быстром прогрессировании. В этой ситуации, с учетом угрозы развития висцерального криза, более высокая вероятность достижения эффекта превалирует над рисками развития осложнений. В свете вышесказанного представляет интерес случай достижения значимого эффекта комбинации с эрибулином в третьей линии у больной с резистентностью к ранее проводимому лечению.

Больная С., 49 лет, пременопауза, семейный анамнез не отягощен. 01.2018 выявлен рак правой молочной железы cT4N0M0. При морфологическом исследовании биоптата – тройной негативный фенотип (инвазивный рак, G3, Ki-67–40 %); BRCA-неассоциированный (установлено позже). На первом этапе по месту жительства было проведено три цикла предоперационной химиотерапии в режиме «АС»: доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 недели (04–06.2018). Эффект – незначительное сокращение размеров опухоли. Далее, согласно представленным

документам, больная получала альтернативные методы лечения, включая три курса гипертермии, иммунотерапию рефнотом, ингараном, вакциной НИИКИ. При контрольном обследовании, по данным ПЭТ-КТ (04.2019), в правой молочной железе метаболически активное новообразование с признаками распада, многочисленные очаги в легких и гиперфиксация радиофармпрепарата в единичных подмышечных лимфоузлах с обеих сторон. 05.2019 была оперирована в объеме мастэктомии по Пейти. При исследовании послеоперационного материала был подтвержден тройной негативный рак молочной железы с инвазией в сосок, G3, метастазы в трех из шести удаленных лимфатических узлов с тотальным замещением лимфоидной ткани и прорастанием капсулы (pT4N1).

С 06 по 08.2019 проведено три курса химиотерапии доцетакселом 75 мг/м^2 каждые 3 недели. При контрольной рентгенографии (08.2019), выполненной в связи с развитием сухого кашля, увеличение размеров метастазов в легких – прогрессирование. Больная во второй линии получила два курса химиотерапии капецитабином 2000 мг/м^2 с 1-го по 14-й дни трехнедельного цикла. При обследовании (ПЭТ-КТ 10.2019) установлено прогрессирование: выявлены рецидив в области послеоперационного рубца, множественные метастазы в костях скелета, над- и подключичных, подмышечных лимфоузлах с обеих сторон, лимфоузлах яремной вырезки, в мягких тканях передней и задней грудной стенки; множественные метастазы в легких максимальным размером $4,0 \times 3,7 \text{ см}$, SUV 14; в лимфоузлах средостения до $4,4 \text{ см}$, SUV 6,3 (рис. 1), множественные в печени максимальным размером до $2,6 \text{ см}$, SUV 6,3.

При обращении в нашу клинику (11.2019) подтвержден тройной негативный фенотип рака молочной железы с отсутствием рецепторов андрогенов и PD-L1 экспрессии, MSS; при генетическом исследовании мутаций в генах *BRCA1/2* не выявлено. В связи с появлением жалоб на выраженные головные боли, шаткость походки, головокружение (11.2019) заподозрено метастатическое поражение головного мозга. По данным МРТ (11.2019) с контрастным усилением, в головном мозге множественные (без счета) метастазы размерами от $0,2$

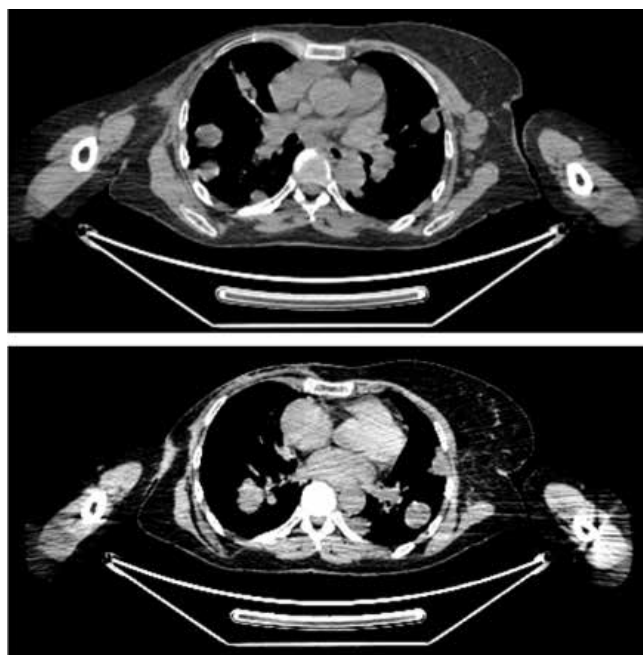


Рисунок 1. ПЭТ-КТ от 10.2019: множественные метастазы в легкие и лимфатические узлы средостения.

до $1,8 \text{ см}$ с перифокальным отеком (рис. 2А), метастазы в лимфоузлах шеи до $1,2 \text{ см}$ и в мягких тканях правой височной области до $1,1 \text{ см}$.

С учетом клиники и распространенности поражения головного мозга, проведен курс дистанционной лучевой терапии на весь объем головного мозга, РОД 3 Гр, СОД 30 Гр (11–12.2019). Вторым этапом – буст на крупные очаги в левой лобной доле, левой гемисфере мозжечка, в области средней трети верхнего сагиттального синуса, в левой височной доле, в правой теменной доле (12.2019). Кроме того, в связи с нарастанием болевого синдрома проведена стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования на метастатически измененные тела L2, L5–S1 позвонков (12.2019). С 11.2019 была начата терапия бисфосфонатами. Неврологическая симптоматика и болевой синдром значительно регрессировали.

Больной 12.2020 рекомендована химиотерапия третьей линии в режиме: эрибулин $1,1 \text{ мг/м}^2$ в 1-й и 8-й дни в комбинации с карбоплатином AUC5 в 1-й день

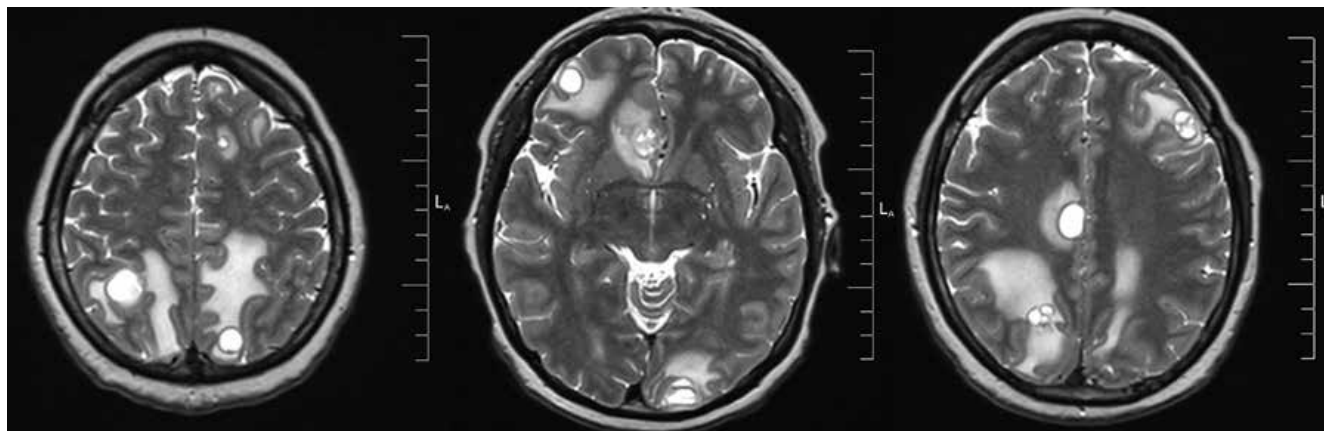


Рисунок 2А. МРТ от 11.2019: впервые выявленные метастазы в головном мозге.

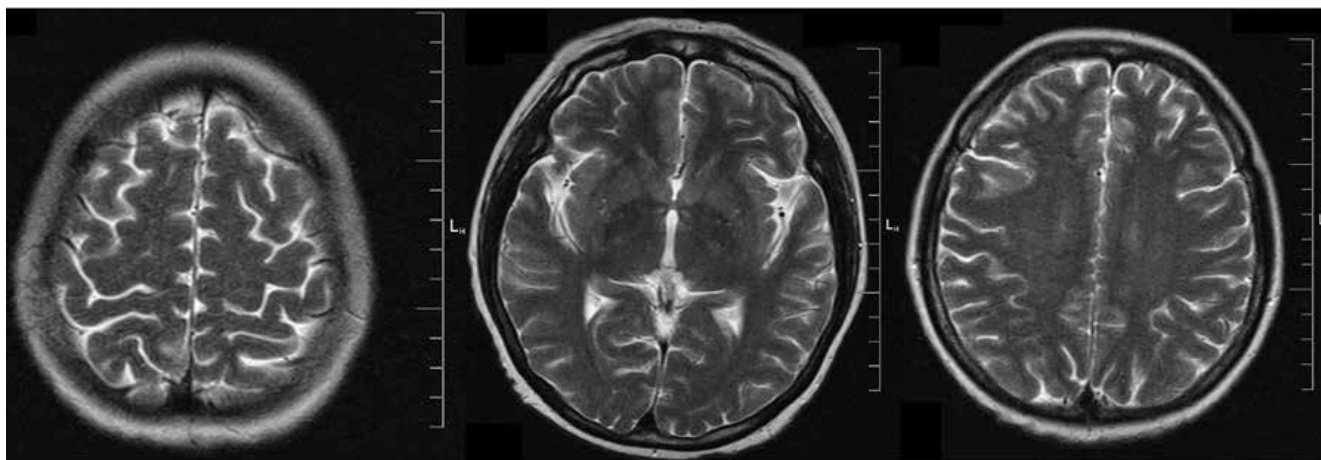


Рисунок 2Б. МРТ от 02.2020: регрессия метастазов после лучевой и лекарственной терапии.



Рисунок 3. Рентгенография органов грудной клетки от 12.2019: до начала терапии с включением Эрибулина.

и бевацизумабом 15 мг/кг в день 1–2 каждого 3-недельного цикла 3 недели с сохранением введений бисфосфонатов.

До начала лечения, по данным рентгенографии (12.2020) органов грудной клетки, множественные метастазы в легких от 0,5 до 3,0–5,0 см (рис. 3). При ультразвуковом исследовании – множественные метастазы в надключичных лимфоузлах с обеих сторон до 2,0 см, в подключичных слева – до 0,9 см, справа – конгломерат общим размером 4,0 × 3,3 см, в передне- и заднешейных – с обеих сторон до 1,9 см, в подмышечных справа – до 2,2 см, слева до 5,5 см, метастазы в мягких тканях грудной стенки – 2,5 × 1,8 см.

Лечение по месту жительства начато 12.2019. После первого курса (согласно выписке) отмечены клинический эффект, значимая регрессия симптомов (в частности, кашля, болевого синдрома) и уменьшение размеров пальпируемых метастазов в мягкие ткани. По данным МРТ



Рисунок 4. Рентгенография органов грудной клетки от 03.2020: после трех курсов терапии с включением эрибулина.

02.2020, отмечена положительная динамика в виде исчезновения части очагов в головном мозге, значительное уменьшение в размерах остальных метастазов максимальным размером до 0,4 см и регрессией перифокального отека (рис. 2Б).

В динамике эффект химиотерапии нарастал, проведено три курса без значимой токсичности. При контроле (03.2020) выраженная положительная динамика в виде полной регрессии части очагов в легких, уменьшение размеров большинства метастазов на 75 % и более. По данным рентгенографии, максимальный размер метастазов не превышал 1,5 см (рис. 4). По данным УЗИ, в регионарных зонах и органах брюшной полости также выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров и количества метастазов в лимфоузлах. Часть ранее определяемых метастазов в печени регрессировали, при данном исследовании только два гипоехогенных очага в S3 и S4 размерами 0,6 и 1,3 см соответственно.

С учетом выраженной положительной динамики и отсутствием клинически значимой токсичности, рекомендовано продолжить лечение в прежнем режиме. После проведения пятого курса (05.2020) развилась фебрильная нейтропения. Химиотерапия прервана. Длительность нейтропении составила 4 недели. При контрольной рентгенографии (05.2020) в легких стали определяться очаговые и очагоподобные тени в местах ранее выявленных крупных метастазов; оценка динамики была затруднена в связи с низким качеством исследования. При повторной рентгенографии (06.2020) в легких с обеих сторон – множественные очаговые тени размерами от 0,5 до 1,9 см. Вновь появился кашель. Больная отметила, что за последние 2 недели существенно увеличились метастазы в мягких тканях грудной стенки, шейных лимфоузлах, появилось узловое образование в левой молочной железе. По данным УЗИ (06.2020), в левой молочной железе несколько сливающихся гипэхогенных образований размером до 4,8 см, в левой аксиллярной области – конгломерат лимфоузлов до 6,7 см, в левой подключичной – до 5,5 см, конгломераты увеличенных узлов в обеих надключичных областях; рецидив в области послеоперационного рубца – 2,4 см; множественные метастазы в печени до 2,4 см. Таким образом, клинически и по данным контрольного УЗИ, было установлено прогрессирование болезни через 5 недель от момента завершения пятого курса химиотерапии. В связи с отъездом больной к месту проживания обследование не завершено и дальнейшая судьба пациентки неизвестна.

Обсуждение

Представлен случай достаточно частого для тройного негативного фенотипа рака молочной железы агрессивного течения метастатической болезни. Необходимо отметить, что психологические особенности больной оказали влияние на значительное нарушение сроков и стандартов лечения. В частности, от момента установления диагноза в уже местнораспространенной стадии до начала химиотерапии составило не менее 3 месяцев. Три курса предоперационной химиотерапии дали минимальный эффект (со слов больной), после чего пациентка обратилась к нестандартным методам лечения. От момента завершения химиотерапии до выполнения хирургического лечения прошло 11 месяцев, по данным ПЭТ-КТ, появились отдаленные метастазы. Со слов больной, за этот период первичная опухоль существенно увеличилась в размерах с развитием экзофитного распадающегося компонента и вовлечением соска. Оперативное лечение, вероятно, было выполнено в санационных целях. После возвращения к химиотерапии отмечено быстрое прогрессирование на фоне проводимого лечения. После трех курсов химиотерапии доцетакселом – увеличение размеров метастазов в легкие, которые стали симптомными; срок до прогрессирования составил менее 2 месяцев. Последующий прием капецитабина во второй линии лечения метастатической болезни был также неэффек-

тивен, опухоль была рефрактерной к химиотерапии. Болезнь бурно прогрессировала, и в течение 5 месяцев от момента оперативного лечения появились метастазы в печени, регионарные лимфоузлы и мягкие ткани, симптомные метастазы в головном мозге и скелете. С учетом характера поражения головного мозга лучевая терапия была адекватной и эффективной, что подтверждают данные МРТ. К моменту обращения в нашу клинику у больной было быстрое и массивное развитие метастатического процесса на фоне двух линий химиотерапии, резкое нарастание симптомов заболевания, но состояние больной позволило обсуждать выбор варианта третьей линии лекарственной терапии.

Учитывая минимальный ответ опухоли на антрациклины и полное отсутствие эффекта на фоне двух линий химиотерапии по поводу метастатического процесса, в данной ситуации могла быть рассмотрена и симптоматическая терапия. При стандартном подходе при химиотерапии выше третьей линии по поводу диссеминированного рака молочной железы применяется монотерапия, а проспективных данных, свидетельствующих о преимуществе общей выживаемости при комбинированной химиотерапии над последовательным применением цитостатиков, нет. Комбинации с препаратами платины, а также добавление бевацизумаба обычно рекомендуются на более ранних стадиях, преимущественно с таксанами. Однако, учитывая быстрое симптоматическое прогрессирование болезни и низкую чувствительность к лечению, было решено использовать данную комбинацию с эрибулином для максимальной интенсификации лечения.

Выбор эрибулина был обусловлен механизмом его противоопухолевого эффекта. Он реализуется через тубулин-опосредованный антимиотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M и нарушению формирования митотических веретен, что приводит к апоптотической гибели клетки по причине длительной необратимой блокировки митоза [5]. Кроме того, описан ряд немитотических механизмов действия эрибулина. Было продемонстрировано, что механизм ингибирующего действия эрибулина отличается от такового у других препаратов данной группы, в частности таксанов [6].

Клиническая эффективность эрибулина была продемонстрирована в исследовании III фазы EMBRACE, где у больных, получивших ранее не менее двух линий химиотерапии, эрибулин, в сравнении с терапией по выбору исследователя, достоверно увеличил медиану общей выживаемости – 13,1 против 10,6 месяца, $p = 0,041$. В исследовании 19 % выборки составил тройной негативный фенотип, в этой подгруппе у получавших эрибулин было 29 %-ное снижение относительного риска смерти [7]. Эти данные поддерживают результаты исследования OnSITE, где медианы выживаемости без прогрессирования и общей составили 4,0 и 13,6 месяца у получавших эрибулин в третьей линии после антрациклинов и таксанов [8].

Назначение бевацизумаба в нашем случае в большей мере преследовало цель снижения степени выраженности отека головного мозга, доз и сроков применения кортикостероидов и вероятности развития постлучевого некроза. При этом мы рассчитывали и на лечебный эффект, несмотря на неоднозначные данные об эффективности его применения при раке молочной железы. Так, в поданализе трех исследований E2100, AVADO и RIBBON-1 при тройном негативном фенотипе было показано увеличение медианы времени до прогрессирования у получавших в первой линии комбинацию бевацизумаба с химиотерапией в сравнении с только химиотерапией, однако без влияния на общую выживаемость [9].

Решение о возможной целесообразности совместного применения эрибулина и бевацизумаба было поддержано следующими данными. В первой линии при HER2-негативном раке молочной железы в проекте ESMERALDA (II фаза) их комбинация позволила достичь 8,3 месяца медианы выживаемости без прогрессирования, а 1-летняя составила 32 % [10]. В свою очередь, в исследовании GIM11-BERGI (II фаза) у получавших паклитаксел и бевацизумаб в первой линии последующее совместное применение эрибулина и бевацизумаба индуцировало объективный эффект у 32,8 % и 6,2 месяца медиану выживаемости без прогрессирования [11].

Остается открытым вопрос о целесообразности тактики сохранения дозовой интенсивности режима после достижения клинко-рентгенологического эффекта после иницирующих курсов, особенно с учетом предпочтительности больной. Пятый курс осложнился фебрильной нейтропенией, что послужило причиной прерывания лечения. Вероятно, вынужденное увеличение интервала оказалось критичным, так как в короткие сроки было констатировано выраженное прогрессирование болезни.

Данное наблюдение демонстрирует потенциальную возможность достижения выраженного клинического эффекта химиотерапии с включением эрибулина в третьей линии лечения метастатического тройного негативного рака молочной железы при резистентности к предшествующей химиотерапии и отсутствии потенциальных мишеней для иммунотерапии и таргетного воздействия.

Сведения об авторах

Калугин Максим Вячеславович, врач-онколог. ORCID: 0000-0002-8281-5646
Иванова Кристина Анатольевна, врач-ординатор. ORCID: 0000-0001-7087-2435
Борисова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. ORCID: 0000-0001-8907-1523
Нахапетян Сусана Сетраковна, врач-ординатор. ORCID: 0000-0002-4674-2558
Гуторов Сергей Львович, д.м.н., вед.н.с. ORCID: 0000-0001-5912-1155

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Иванова Кристина Анатольевна.
 E-mail: ivanova_ka7@mail.ru

Для цитирования: Калугин М.В., Иванова К.А., Борисова Е.И., Нахапетян С.С., Гуторов С.Л. Эффективность комбинации с эрибулином в третьей линии химиотерапии тройного негативного рака молочной железы (описание случая). Медицинский алфавит. 2021; (31): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-20-24>

Список литературы / References

- Sharma P. Biology and Management of Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016 Sep; 21 (9): 1050–62. DOI: 10.1634/theoncologist.
- 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.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; Impassion 130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. 2016–0067 *N Engl J Med*. 2018 Nov 29; 379 (22): 2108–2121. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20.
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10; 377 (6): 523–533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 08.02.2017). Instructions for the medical use of Halaven® (RU LP-001782 of 07/28/2012, as amended on 02/08/2017). (In Russ.)
- Ekaterina L. Grishchuk, Maxim I. Molodtsov, Fazly I. Ataullakhanov, J. Richard McIntosh. (2005). Force production by disassembling microtubules. *Nature*. 438, 384–388.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollef P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bounoux P, Dutkus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12; 377 (9769): 914–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6. Epub 2011 Mar 2.
- Manso L, Moreno Antón F, Izarzugaza Perón Y, et al. Safety of eribulin as third-line chemotherapy in Her2-negative, advanced breast cancer pre-treated with taxanes and anthracycline: OnSITE study. *Breast J*. 2019; 00: 1–7 DOI: 10.1111/tbj.13199.
- O'Shaughnessy J., Miles D., Gray R. J. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol*. 2010; 28 (suppl 15): abstr 1005.
- Hardy-Bessard AC, Brocard F, Clatot F, Lortholary A, You B, Grenier J, Martin-Babau J, Lucas B, Meunier J, Ferrero JM, Savoye AM, Marti A, Despax R, Moullet I, Emile G. First-line bevacizumab and eribulin combination therapy for HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy and safety in the GINECO phase II ESMERALDA study. *Breast*. 2020 Dec; 54: 256–263. DOI: 10.1016/j.breast.2020.09.011. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33188992; PMCID: PMC7672314.
- De Angelis C, Bruzzese D, Bernardo A, Baldini E, Leo L, Fabi A, Gamucci T, De Placido P, Poggio F, Russo S, Forestieri V, Lauria R, De Santo I, Michelotti A, Del Mastro L, De Laurentiis M, Giuliano M, De Placido S, Arpino G. Eribulin in combination with bevacizumab as second-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer progressing after first-line therapy with paclitaxel and bevacizumab: a multicenter, phase II, single arm trial (GIM11-BERGI). *ESMO Open*. 2021 Feb 15; 6 (2): 100054. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100054. Epub ahead of print. PMID: 33601296.

Статья поступила / Received 09.06.21
 Получена после рецензирования / Revised 05.08.21
 Принята в печать / Accepted 25.09.21

About authors

Kalugin Maxim V., oncologist. ORCID: 0000-0002-8281-5646
Ivanova Kristina A., resident physician. ORCID: 0000-0001-7087-2435
Borisova Elena I., PhD Med, senior researcher. ORCID: 0000-0001-8907-1523
Nakhapetyan Susana S., resident physician. ORCID: 0000-0002-4674-2558
Gutov Sergey L., DM Sci (habil.), lead researcher. ORCID: 0000-0001-5912-1155

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Corresponding author: Ivanova Kristina A. E-mail: ivanova_ka7@mail.ru

For citation: Kalugin M.V., Ivanova K.A., Borisova E.I., Nakhapetyan S.S., Gutov S.L. Effectiveness of combination with eribulin in third line of chemotherapy for triple negative breast cancer (case report). *Medical alphabet*. 2021; (31): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-20-24>

